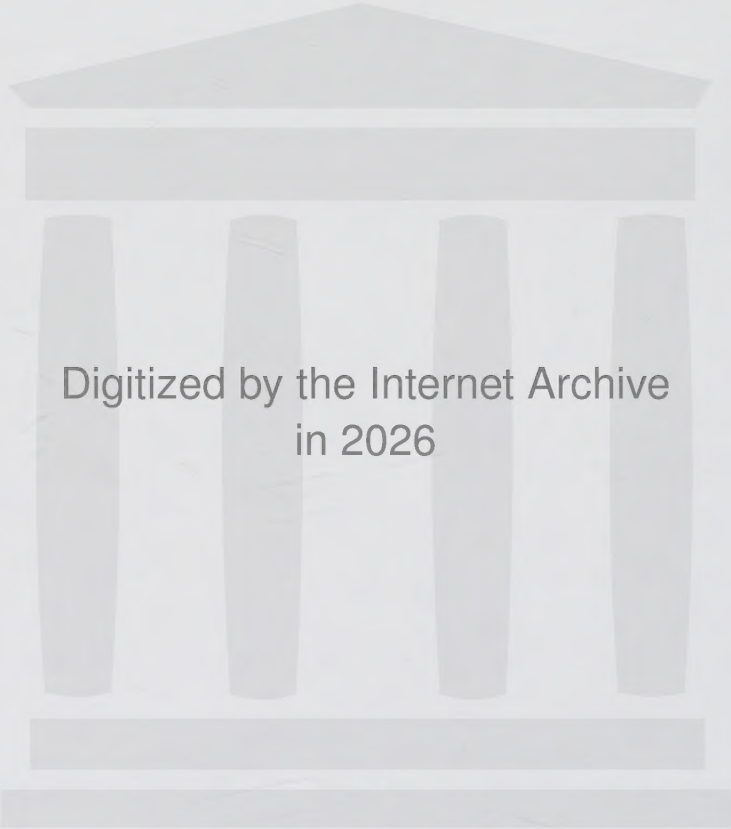


Klinik, Diagnose und Therapie
der Paracetamolvergiftung

Ottfried Wußmann

Diss
München
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0007

Aus der Universitäts-Kinderklinik München

Direktor: Prof. Dr. Hadorn

im Dr. von Haunerschen Kinderspital

Klinik, Diagnose und Therapie
der Paracetamolvergiftung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ottfried Wußmann

aus
Kelheim

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hadorn
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Adam
Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.1985

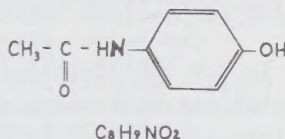
Seite	1	Vorkommen
Seite	6	Metabolismus
Seite	7	Resorption
Seite	10	Ausscheidung
Seite	15	Wirkungscharakter
Seite	23	Nachweis
Seite	35	Symptome
Seite	42	Klinische Befunde und Toxizität
Seite	48	Therapie
Seite	53	Cysteamin
Seite	58	Methionin
Seite	66	N - Acetylcystein
Seite	74	Zusammenfassung

V o r k o m m e n

Paracetamol (INN, BAN, DCF)

Syn. Acetaminophen
 p-Acetaminophenol
 4-Acetylaminophenol
 p-Acetylaminophenol
 N-Acetyl p-aminophenol
 p-Hydroxy-acetanilid (IUP)
 NAPAP
 Paracetamolum (NFN)

Abb. 1



Die Geschichte des Paracetamol wird von SPOONER und HARWEY beschrieben. Demnach wurde dieses Medikament erstmals von v. Mehring 1893 erprobt. Dabei wurden gute antipyretische und analgetische Eigenschaften festgestellt. Jedoch benutzte v. Mehring wahrscheinlich keine sehr reine Form des Paracetamol, da in seinen Versuchen die gleichen Nebenwirkungen wie bei Para-aminophenol auftraten. Aus diesen Gründen wurde diese Substanz nicht weiterentwickelt oder erforscht.

Das Interesse an Paracetamol wurde laut obigen Autoren erst in den späten 40-er Jahren wieder von BRODIE geweckt, der den Stoffwechsel des Phenacetin und verwandter Substanzen untersuchte. 1949 wurde festgestellt, daß Paracetamol ein wirksames antipyretisches und analgetisches Agens sei, ohne die nachteiligen Nebenwirkungen des Phenacetin oder Acetanilin.

In Großbritannien kam Paracetamol erstmals 1956 als Panadol auf den Markt und erfreut sich seither als rezeptfreies Medikament wachsender Beliebtheit. 1973/74 hatte der Verbrauch an Paracetamol in Großbritannien nahezu den des Aspirin erreicht.

Dadurch nahm leider auch die Zahl der Vergiftungen und die der Selbstmordversuche mit dieser Substanz zu. GAZZARD, DAVIS et al berichten, daß 1973 in Großbritannien die Selbstmordversuche mit Präparaten, die Salicylate und Paracetamol enthielten, 17 % aller Krankenhauseinweisungen mit versuchter Selbstvergiftung ausmachten. An einer Paracetamolvergiftung starben im gleichen Jahr 66 Patienten.

Da bei uns in der BRD zunehmend früher freiverkäufliche Schmerzmittel mit Wirksubstanzen -wie Pyramidon- unter Rezeptpflicht fallen, ist zu befürchten, daß verstärkt auf andere Wirkstoffe - wie Paracetamol- zurückgegriffen wird. Damit besteht zugleich die Gefahr, daß Vergiftungen mit dieser Substanz an Häufigkeit zunehmen.

Die pharmazeutische Industrie scheint sich bereits auf Paracetamol als Ersatz eingestellt zu haben, was aus nachfolgenden langen Listen paracetamolhaltiger Medikamente ersichtlich wird.

Acetalgin (Streuli, Schweiz)
Anaflon (Winthrop)
Anpamol (Northern Pharm., England)
APA-Brausetab., Sirup (Arcana, Österreich)
Ben-u-ron (Bene Chemie)
Cen-Apap (Central Pharm., USA)
Cetadol (Rybar, England)
Dapa (Ferndale, Italien)
Dirax (Winthrop, Argentinien)
Dolanex (Lannet, USA)
Enelfa (Dolorgiet)
Febrilix (Boots, England)
Gelocatil (Gelos, Spanien)
Homöolan (Winthrop; nicht mehr im Handel)
Korum (Geneva Drugs, USA)
Kratofin simplex (Kwizda, Österreich)
Metalid (Philips Reyane, USA)
Panadol (Winthrop, England, USA, Schweiz)
Panadil (Winthrop, Schweden)
Paracetamol Saft (Dolorgiet)
Paracetamol Suppos. (Pharma - Selz)
Paracetamol Supp., Tab. (Ratiopharm.)
Paraspen (Fisons, Australien)
Puernol (Interpharco, Schweiz)
Tabalgin (Berk, England)
Termidor (Cilag, Schweiz)
Tatmal (Wright, England)
Tylenol (Cilag, Schweiz, Mc. Neil, USA)
Valadol (Sqibb, USA)

Actiorapid (Grossner)
Aktren (Mainland)
Algiforte (Dr. Thilo)
Algoblad (Pharmalpina)
Algostadoi N (Stada)
Antineuralgie-Tabletten mit Coffein (Scheurich)
Anti - Opt. - N (Dr. Braun & Herberg)
Antipainin (Michallik)
Antigrippin (Delalande)
APA-racet (Dr. Thilo)
Aplexil (Rhodia Pharma)
Azur , -comp. (Steiner & Co. Dt. Arzneimittelges.)
Baby-Gujacomp (Galactina, Vertr.: Delta-Chemie)
Ben-u-ron C (Bene-Chemie)
Dr. Bergmanns Kausalpunkt Drag. (Basotherm)
Bersicaran (Janssen)

Codeo Petrin (Petri)
Coffalon (Stark)
Contraföhnal (Efeka)
Contop (Röhm Pharma)
Contraneural N (Pfleger)
Discusregan forte (Pharmawerk Schmiden)
Dolo-Arthrosetten (Brenner)
Dolormin Supp.f.Erw. (Engelhard)
Donaran (Merz)
Drastinetten (Dr.Herbrand)
Dulcipan (Hormosan-Kwizda)
Duo-Pyrin (Scheurich)
Ergo-Kranit (Krewel-Werke)
Ergo-Lonarid (Boehringer, Ingelheim)
Febrinfant (Pharminfant, Vertr.Rentschler)
Fensum Kindersupp. (Merck)
Fibraflex -B (Dorsch)
Fieber-Rectopulmon (Pharma-Holz)
Fineurol N (Molimin)
Föhnnetten (Ziethen)
Gammagrippyl (Dr.Herbrand)
Gentarol (UCB)
Gentil (Spitzner)
Gewodin (Gewo)
Gujacomp."K",- "S" (Galactina, Vertr.Delta-Chemie)
Hämolind Rectalkapseln (Rutva)
helon (Helopharm)
Imparapid (Grossner)
Ingomidon (Boehringer, Ingelheim)
Ka-Be-Ge (Kattwiga)
Katapyrin (Pharmakos)
Kontagripp. -RR (Azuchemie)
Kreuz-Tabletten (Rheingold)
Lampexanum (Gelsapharm)
Lonarid (Boehringer, Ingelheim)
LX - Tabletten (Resana)
Mentalgin (Dr.Brunnengräber)
Mesch-Lumbago Drog. (Mesch, Dr. Hey)
Migraeflux :orange Tabl. u.grüne Tab. (Hennig, Flörsheim)
Migräne Kranit Tabl. (Krewel)
Migräne Tabletten (Azuchemie)
Monacant (Arznei Müller-Rorer)
Muskel-Trancopal comp. - c.Codeino (Winthrop)
Mussera (Stark)

Neo Bonsen (Chemical)
 Neo Gepan-C (Pohl-Boskamp)
 Neuralgin-N (Dr.R. Pflieger)
 Neuromag sine (Tempelhof)
 Neverill (Schuck)
 Nilnocen (Zeppenfeld)
 Novo Petrin (Petri)
 Octadon (Dt.Chefaro)
 Oluprin (Ciba-Geigy)
 Ozabran (Redel)
 Ozothin Supp. (Wülfing-Bauer)
 Paedisup. K,-S (Chephasaar)
 Panagesic (Winthrop)
 Paraflex spezial (Cilag)
 Perdiphen (Schwabe)
 Pinigrippin (Spitzner)
 Plantasil (Spitzner)
 Fraecimed N (Molimin)
 Predniflex (Cilag)
 Probophen Kapseln, Suppos. (Bene Chemie)
 Frontopyrin (Mack)
 Pyrin 500, --K (Dr.Voigt)
 Pyramed - IN (Arzneimittelfabrik Hüls)
 Pyroplant (Schwabe)
 Rheucastin (Herbert)
 Rimaco-N (Dr. Mauch)
 Rio Iosipyrin (Chemopharm)
 Rofatuss (Chephasaar)
 Saarmed (Chemipharm)
 Schmerz ex (Roland)
 Schurlon (Schur)
 Siguran Kapseln, -retard Lacktabletten (Pfizer)
 Sinpro (Drugofa)
 Solamin Tabletten (Solamin)
 Somnubene (Merckle)
 Spasdilal (Rhenomed)
 Spasmo-Bilgast Drag. (Arznei Müller-Rorer)
 Spasmo-Gentarol (UCB)
 Spasmo-Gentil (Spitzner)
 Spasmonon, -forte (Brunner, Vertr.:Iwede)
 Thilophalgin (Dr. Thilo)
 Thomapyrin N (Dr. Thomae)
 Tispol (Woelm-Pharma)
 Togonal Suppos., -Suppos.f.Kinder (Togal)
 Toquizon + Napa pro bébé, -- Napa pro infant (Swiss Pharma)
 Tosaminic (Dr.Wander)
 Treunodin Tabl. -päd K, -päd S (Dr.E.Fresenius)
 Treupel N (Chemiewerk Homburg)
 Trimedil (Zymo-Bloes)
 Ultrapyrin (Woelm-Pharma)
 Veenveen Suppos. (Pharmawerk Schmiden)
 Verlapyrin (Verla)
 Vivimed N (Mann)
 Wick MediNait Saft (Wick Pharma)

Metabolismus

Bis vor kurzem war Paracetamol hauptsächlich als einer der Metaboliten des Phenacetin - Stoffwechsels bekannt.

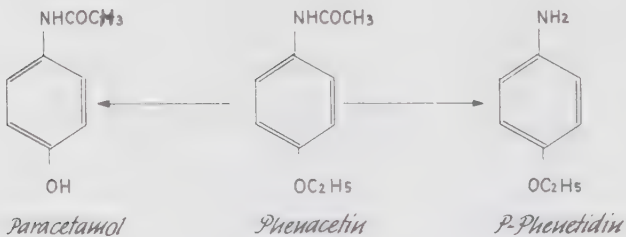


Abb. 2 Vereinfachte Formeln aus dem
Phenacetin - Stoffwechsel

Bei der Phenacetinanwendung wurden jedoch bisher keine derart ausgeprägten Leberschäden, wie dies bei der isolierten Paracetamolanwendung der Fall ist, festgestellt. MARGETTS führt dies auf die Tatsache zurück, daß das Enzymsystem das Phenacetin in Paracetamol umwandelt, dasselbe ist, das Paracetamol in seine toxischen Metaboliten überführt. Damit wirkt das beim Phenacetinabbau entstehende Paracetamol als negative Rückkoppelung für diesen Abbauweg.

Da in diesem Zusammenhang keine toxischen Wirkungen des Paracetamol auftreten, sei dieser Wirkstoff als eigenes Medikament betrachtet.

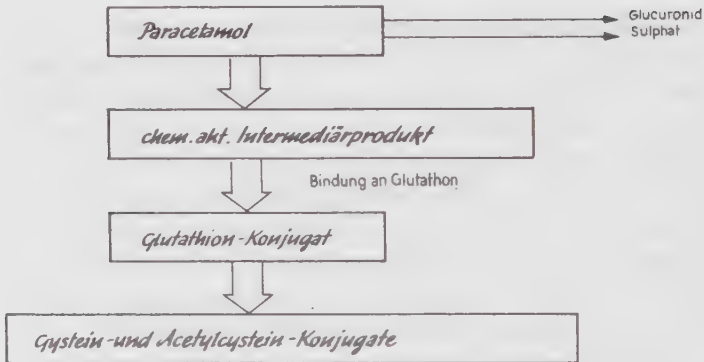
R e s o r p t i o n

Paracetamol wird im Gastrointestinaltrakt schnell resorbiert. Eine Dosis, die von einem nüchternen Individuum aufgenommen wird, erreicht die höchste Plasmakonzentration nach 70 Minuten. Dieses Maximum kann durch die Gabe von Propantheline auf 160 Minuten hinausgezögert werden, da dieser Stoff die Magenentleerung verzögert. Andererseits kann dieses Maximum durch Substanzen, die die Magenentleerung beschleunigen, eher erreicht werden. Doch generell kann man sagen, daß ein maximaler Plasma-Spiegel in der Zeit zwischen 70 und 160 Minuten erreicht wird. Die flüssige Aufbereitung von Paracetamol beschleunigt ebenfalls die Resorption (RUMACK, MATTHEW).

S t o f f w e c h s e l

Bei der Resorption einer kleinen, d.h. therapeutischen Dosis von Paracetamol wird diese von dem System der mischfunktionellen Cytochrom -P450- Oxydase der Leber zu einem aktiven Intermediärprodukt verstoffwechselt. Diesen Metaboliten macht man für die Lebertoxizität des Paracetamol verantwortlich. In therapeutischen Dosen wird er durch Glutathion oder -lt.KRENZELOK et al-Sulphat entgiftet und dann ausgeschieden. DAVIS et al halten diesen toxischen Metaboliten für einen Vorläufer der Cystein- und Mercaptursäurekonjugate des Paracetamol. Demzufolge läßt sich folgender Weg für den Paracetamol-Stoffwechsel in der Leber konstruieren.

a) SW-Weg nach therapeut. Dosierung



b) SW-Weg der Überdosis

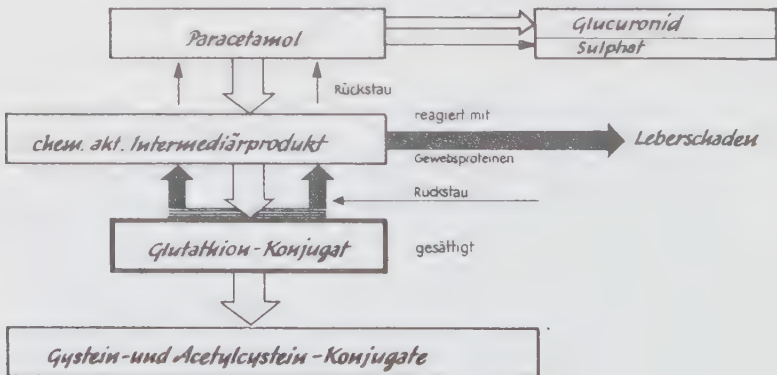


Abb. 3

in Anlehnung an DAVIS et al

Bei einer Paracetamol-Überdosis kann das chemisch-aktive Intermediärprodukt nicht mehr im ausreichenden Maße durch Glutathion entgiftet werden. Der Grund liegt in einer Erschöpfung des intrahepatischen Glutathion-Pools: es kann nicht so viel Glutathion produziert werden, wie für die Entgiftung benötigt wird. Das chemisch-aktive Intermediärprodukt bindet sich irreversibel an die Proteine der Leberzellen und verursacht auf diesem Wege Nekrosen.

Enzyminduktion

Die Lebertoxizität des Paracetamol wird in vivo und in vitro durch die Vorbehandlung mit Phenobarbital potenziert, das eine Enzyminduktion des mikrosomalen Systems bewirkt. Dadurch wird schneller eine größere Menge des chemisch-aktiven Intermediärprodukts gebildet.

Außerdem fand man, daß Patienten, die einen an sich erhöhten Stoffwechsel haben, schwerere Leberschäden entwickelten, als andere.

Ebenso wird von einem beträchtlichen Unterschied bei der Konjugation bei Patienten, die Leberschäden entwickeln, im Vergleich zu anderen (s. Ausscheidung) berichtet. Bei Patienten mit schwerem Vergiftungsbild fand man einen verminderten Metabolismus und eine verlängerte Plasma-Halbwertszeit.

Plasma-Halbwertszeit

Bei Freiwilligen, denen hohe aber therapeutische Dosen Paracetamol verabreicht wurden, stellte man eine Plasma-Halbwertszeit von 2 Stunden fest. Bei Patienten, die Leberschäden erleiden, liegt dieser Wert höher. Befindet er sich im Bereich von 4 Stunden, kann man Leberschäden mit ziemlicher Sicherheit annehmen.

Ausscheidung

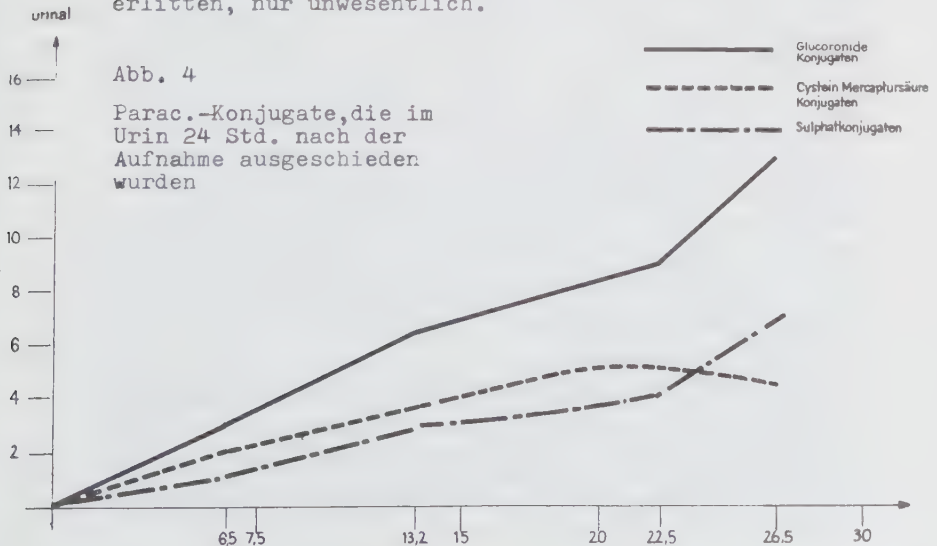
Paracetamol wird sehr schnell ausgeschieden, sogar bei Patienten mit Leberschäden, RUMACK, MATTHEW et al berichten, daß 50 % innerhalb der ersten 10 Stunden unverändert ausgeschieden werden; bei den Paracetamolkongugaten betrug diese Zeit 14 Stunden. Hingegen fand man bei Patienten mit Leberschäden nur 18 % unverändert ausgeschiedenes Paracetamol. Bei Patienten ohne Leberschäden fand man innerhalb von 6 Stunden 50 % des gesamten Paracetamol (freies und konjugiertes) im Urin ausgeschieden.

DAVIS et al vertreten dagegen die Auffassung, daß sowohl nach therapeutischen als auch nach toxischen Dosen 85 - 100 % des Medikaments als Kongugate innerhalb der ersten 24 Stunden im Urin gefunden werden, d.h. bevor ein Leberschaden auftritt.

Die gleichen Autoren stellen im einzelnen fest, daß bei 3 Fällen, die therapeutische Dosen genommen hatten, 85 - 90 % des Paracetamol in Form von Kongugaten innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschieden wurde. Von der Gesamtmenge betrugen die Glucuroide 45 - 55 %, die Sulphate 20 - 30 % und die Cystein- und Merkapto- säurekonjugate 15 - 25 %. Der Anteil des unverändert ausgeschiedenen Paracetamol betrug nur 0 - 2 %.

Bei Patienten, die bis zu 66 mval (10 g) Paracetamolkonjugate in den ersten 24 Stunden ausscheiden, fanden sich nur 14,3 % als Sulphate; wurden diese 66 mval überschritten, so sank dieser Anteil sogar auf 11,3 %. Allerdings stieg bei diesen Patienten die Ausscheidung von Glucuronidkonjugate auf 62,3 %, sank aber wieder auf 52 %, wenn mehr als 66 mval ausgeschieden wurden.

Der Anteil der Cystein- und Mercaptursäurekonjugate war bei diesen beiden Gruppen ähnlich (21 und 22 %). Doch DAVIS et al stellten fest, daß bei Patienten, die mehr als 66 mval ausscheiden, die reduzierte Ausscheidung von Glucuronid- und Sulphatkonjugaten durch eine gesteigerte Ausscheidung von Cystein- und Mercaptursäurekonjugaten kompensiert wurde. Patienten, die mehr als 30 % der Gesamtkonjugate als Cystein- und Mercaptursäurekonjugate ausschieden, entwickelten durchwegs mittlere bis schwere Leberschäden und schieden weniger als 60 % als Glucuronide aus. Die Gesamtausscheidung von Glucuronid- und Sulphatkonjugaten erreichte nach einer relativ geringen Überdosis ein Plateau und unterschied sich bei Patienten, die verschiedenen schwere Leberschäden erlitten, nur unwesentlich.



HOWIE, ADRIAENSSENS und PRESCOTT berichten bezüglich der Ausscheidung der Paracetamolkonjugate im Urin von anderen Werten: so fand man bei gesunden Freiwilligen, die 1,5 g Paracetamol zu sich nahmen, innerhalb von 24 Stunden folgende Anteile im Urin: Sulphat 18,6 %, Glucuronid 76 %, Mercaptursäurekonjugate 3,1 % und Cysteinkonjugate 1 %; unverändertes Paracetamol 3,3 %.

Der Anteil der gesamten ausgeschiedenen Paracetamol-Sulphate lag bei Patienten mit schwerem Leberschaden auffallend niedriger als bei anderen, hingegen stieg bei ihnen der Anteil der Cysteinkonjugate und leicht der der Mercaptursäurekonjugate.

Der Anteil der verschiedenen Konjugate im Urin änderte sich mit der verstrichenen Zeit seit der Ingestion:

erste 10 - 12 Stunden:	5 - 15 % als Sulphat
	mehr als 80 % als Glucuronid
nach 50 - 60 Stunden:	ca. 40 % als Sulphat
	ca. 40 % als Glucuronid

Die Ausscheidung der Cystein- und Mercaptursäurekonjugate steigt leicht an und erreicht bei Patienten mit Leberschäden um die 30 Stunden ein Maximum. Diese Werte stimmen im allgemeinen mit denen von DAVIS et al überein. Die Ausnahme bilden die Mercaptursäure- und Cysteinkonjugate (21 %) therapeut. 39 % bei schwerem Leberschaden(DAVIS et al). HOWIE et al führen diesen Unterschied hauptsächlich auf die verschieden benützten Methoden zurück. DAVIS et al verwendete eine 2-dimensionale Dünnschichtchromatographie und Scanning Densitometrie, während HOWIE et al eine Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie verwendeten, deren untere Nachweisgrenze bei 0,1 μ g/ml lag.

DAVIS et al stellten fest, daß Paracetamol-Sulphat der Hauptmetabolit nach kleinen therapeut. Dosen ist. In höheren therapeutischen Dosen wird die Sulphatkonjugation gesättigt, was auf eine beschränkte Verfügbarkeit von PAP zurückgeführt wird.

Eine Sättigung der Glucuronidierung wird nur bei höheren lebertoxischen Dosen von Paracetamol erreicht, was man mit einer verminderten Glucuronidkonjugation in Verbindung bringt; da man beim Menschen nach Paracetamol-Vergiftung oft eine vorübergehende Hyperbilirubinämie von unkonjugiertem Bilirubin feststellen konnte, lange bevor Anzeichen eines Leberschadens auftraten.

Cystein- und Mercaptursäurekonjugate werden durch die Aktivierung des Paracetamol-Elftermoleküls zu einem chemisch instabilen Intermediärprodukt gebildet, das mit reduziertem Glutathion sofort in den Leberzellen einen Komplex bildet. Demnach ist lt. DAVIS et al die Hälfte des Glutathion zur Bildung von Cystein- und Mercaptursäurekonjugaten bestimmt. Aktuelle Studien zeigen, daß nur ein geringer Prozentsatz der therapeutischen Paracetamol-Dosis zu Cystein- und Mercaptursäurekonjugaten verstoffwechselt wird. Dadurch ist immer nur wenig der chemisch-reaktiven Vorstufe als Zwischenprodukt vorhanden. Dieses liegt zudem in so niedriger Konzentration vor, um sofort durch die Reaktion mit reduziertem Glutathion entgiftet zu werden.

Bei einer Überdosis überschreitet jedoch die Menge des verfügbaren Paracetamol die Kapazität der mikrosomalen Enzyme, Glutathion zu bilden, das die Sulphat- und Glucuronidkonjugate bildet. Deshalb werden nun in wachsendem Maße Cystein- und Mercaptursäurekonjugate über das chemisch reaktive Intermediärprodukt gebildet.

Wird Paracetamol schneller angeboten als Glutathion in der Leber synthetisiert werden kann, so fällt der Spiegel letzterer Substanz ab, und das chemisch reaktive Intermediärprodukt verbindet sich statt dessen irreversibel mit den Proteinen der Hepatozyten. Bei Versuchstieren zeigte sich, daß dies der Fall war, wenn der Leberspiegel des reduzierten Glutathion auf 20 - 30 % des Normalwertes absank. Der auftretende Leberschaden ist u.U. Folge der Proteindenaturierung, die durch diese Bindung bewirkt wird.

Aus den beträchtlichen Unterschieden bei der Gesamtausscheidung von Paracetamol-Metaboliten im Urin bei Patienten mit vergleichbar schweren Leberschäden schließen DAVIS et al, daß die Sensibilität des Einzelnen hinsichtlich der hepatotoxischen Effekte des Medikaments sehr unterschiedlich ist.

Weiter wird aus dem Voranstehenden gefolgert, daß die Lebertoxizität von der Glutathionsyntheserate und diese wiederum von der Syntheserate der mikrosomalen Enzyme beeinflußt wird. Letztere unterliegt wiederum mehreren Faktoren wie Medikamenten (Phenobarbital), verschmutzter Umgebung, genetischen Faktoren und Alkoholabusus. Außerdem können der hepatische Glutathionpool und auch alle anderen Faktoren beim einzelnen Individuum stark variieren.

Wirkungscharakter

Leber

Bei der Festlegung des paracetamol-induzierten Leberschadens kamen alle Autoren zu dem selben Ergebnis. Sie charakterisierten ihn im wesentlichen als zentrizonale Nekrosen. Allerdings definierten auch fast alle verschiedene, z.T. dosisabhängige Schweregrade.

Stellvertretend für alle sei hier die histologische Gradeinteilung der Biopsiebefunde von PORTMANN, TALBOT, DAY et al angeführt:

Grad	O	Anschwellen der Leberzellen, kleine Vakuolen und/oder Entzündung, keine Nekrosen
Grad	I	Konfluierende Nekrosen zentrizonaler Hepatozyten
Grad	II	Konfluierende Nekrosen, die gleichmäßig auf benachbarte Lobuli übergreifen
Grad	III	Massive Nekrosen, die einen Randsaum von Hepatozyten rund um die Portalfelder übriglassen

Die Gradeinteilung anderer Autoren war obiger sehr ähnlich.

PORTMANN, TALBOT, DAY et al überprüften 104 Patienten und nahmen bei jedem eine Biopsie vor. Alle 104 Patienten hatten eine Paracetamol-Dosis von 10 - 100 g zu sich genommen. Deshalb fielen auch bei allen die durchgeführten Standardteste für die Leberfunktion pathologisch aus.

38 dieser Patienten entwickelten ein fulminantes Leberversagen mit einer Enzephalopathie 3. oder 4. Grades; davon verstarben 27. Bei den 77 überlebenden Patienten wurde die Leberbiopsie, sobald sich die Gerinnungswerte normalisiert hatten, durchgeführt. Bei den 27 tödlich verlaufenden Fällen wurde sie kurz nach dem Tode vorgenommen.

91 der 104 Biopsien wurden innerhalb der ersten 10 Tage durchgeführt. Bei 19 Patienten dieser Gruppe fand man geringfügige Veränderungen (Grad 0), wobei nur bei einem eine leichte entzündliche Reaktion festgestellt wurde und in 2 Fällen eine leichte fettige Vakuolisierung der Hepatozyten.

Bei der größeren Gruppe von 72 Patienten fielen zentrizonale Nekrosen mit verschiedenen Graden von Zellverlusten auf. 23 Biopsien zeigten Koagulationsnekrosen (16 der 27 tödlich verlaufenden Fälle wiesen dieses Merkmal auf), 7 überlebten. Diese Veränderungen wurden am 4. - 6. Tag nach der Überdosis beobachtet. Die anderen Biopsien in dieser Gruppe wurden zwischen dem 6. und 10. Tag post ingestionem vorgenommen. Hier waren die nekrotischen Zellen völlig verschwunden und hinterließen Areale mit retikulärem Zusammenbruch, spärlichem Lymphozyteninfiltrat, Polymorphkernigen, Plasmazellen und oft eine dichte Ansammlung von pigmentbeladenen Makrophagen. Insgesamt fand man bei diesen 72 Biopsien 29 mit Veränderungen nach Grad I, 26 mit Veränderungen nach Grad II und 16 mit Veränderungen nach Grad III.

Das den nekrotischen Bezirken benachbarte Gewebe zeigte folgende Veränderungen:

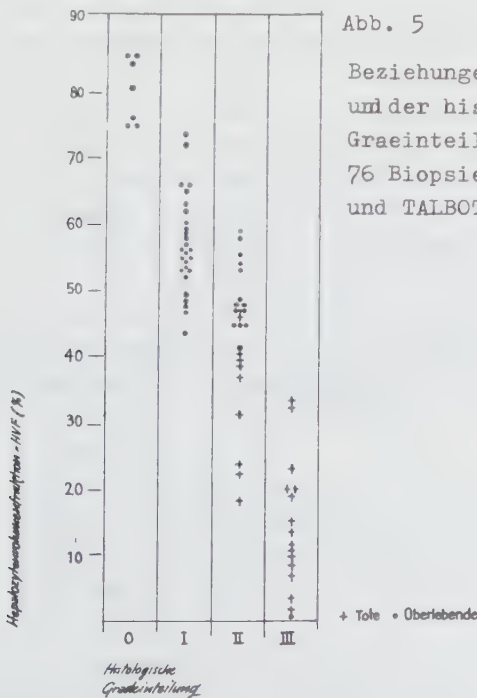
- bei Grad I: Pleomorphismus von Hepatozyten mit klarem feinvakuolisiertem Zytoplasma, gelegentlich acinäre Anordnung; keine Proliferation der Gallengänge und keine bis unwesentliche Cholestase.
- bei Grad II: ausgeprägte Schwellung, Vakuolisierung und acinäre Anordnung der Hepatozyten. Wenige gallengangsähnliche Strukturen mit Cholestase am Rand der Portalfelder.

bei Grad III: wie bei Grad II, aber eine ausgeprägte Cholestase.

Alle Patienten mit Veränderungen nach Grad I überlebten, 10 von 16 Patienten mit Veränderungen nach Grad II starben und alle mit Veränderungen nach Grad III.

Wegen der Schwere des klinischen Verlaufs mußte die Biopsie bei 12 der Patienten auf den 15. - 42. Tag nach der Überdosis verschoben werden. Man fand bei 3 Biopsien Veränderungen nach Grad I und bei 9 Biopsien Veränderungen nach Grad II, sowie Anzeichen einer beginnenden RepARATION.

Als weiteren Parameter für das Ausmaß der Leberzellnekrosen verwendeten PORTMANN, TALBOT et al die Hepatozytenvolumenfraktion. Lag diese HVF unter 40 %, so betraf dieser Wert immer Patienten, die verstarben. Als exakter Parameter konnte die HVF nicht verwendet werden, da die Überlappungen besonders bei Patienten, die Leberschäden nach Grad I und II aufwiesen, doch beträchtlich waren (s. Abb. 5)



Die Lokalisation der paracetamol-induzierten Leberschäden wird von PORTMANN, TALBOT et al auf die ebenfalls zentrilobuläre Lokalisation der Enzyme, die diese Droge metabolisieren, zurückgeführt. Die geringe O_2 -Versorgung der zentrilobulären Zellen wird ebenfalls als Ursache für die Anfälligkeit der Zellen für eine toxische Schädigung angeschuldigt. Man stellte fest, daß die begrenzenden Vakuolen, die sofort die Nekrosebezirke umringen, mit denen, die beim experimentellen hypoxischen Leberschaden beschrieben wurden, identisch sind.

Der histologische Erholungsgrad war gerade bei den schweren Fällen bemerkenswert. Dies wurde bei Biosien nach 3 Monaten festgestellt. Man fand bei 17 Überlebenden, die einen histologischen Leberschaden nach Grad II erlitten hatten, nur bei einem eine peristierende Fibrosierung. Diese Erholungsfähigkeit bei der Paracetamol-Vergiftung im Gegensatz zur Virushepatitis führt man u.U. darauf zurück, daß bei der Paracetamol-Vergiftung das Ausmaß der Nekrosen schon innerhalb der ersten Stunden nach der Ingestion bestimmt wird.

Ähnliche Ergebnisse wie PORTMANN, TALBOT et al erzielten JAMES, LESNA et al. Sie führten eine vergleichende Betrachtung der GOT, der Gallensäuren und der Schwere des histologischen Leberschadens durch. Es wurde eine ähnliche Einteilung in 3 Schweregrade, wie vonobigen Autoren vorgenommen.

Von den 54 untersuchten Patienten hatte nur einer eine normale Leberhistologie. 23 Patienten zeigten Veränderungen nach Grad I, 16 Patienten Veränderungen nach Grad II und 14 Patienten Veränderungen nach Grad III.

Bei 24 Patienten (44 %) konnten während der ersten 4 Tage nach der Klinikaufnahme **keine** pathologischen GOT-Veränderungen festgestellt werden. Bei 2 dieser Patienten lagen die Werte für das Serum-bilirubin über 12 mmval/l (22 mmval/l und 32 mmval/l). Bei keinem der Patienten war die Prothrombinzeit verlängert. Man fand ebenfalls keine pathologischen GOT- oder Bilirubinwerte bei 6 Patienten, bei denen histologische Veränderungen nach Grad II festgestellt wurden. Alle Patienten, die GOT-Werte über ⁴⁰⁰100 IU/l aufweisen, zeigten bei der Biopsie Leberveränderungen nach Grad III (s. Abb. 6).

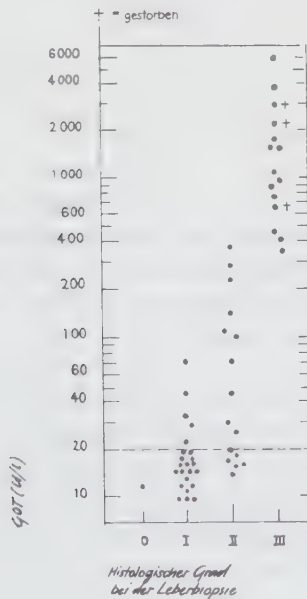


Abb. 6

Histologische Gradeinteilung im Verhältnis zum GOT-Maximum bei paracetamol-induzierten Leberschäden (nach JAMES, LESNA et al) obere Normalgrenze 20 IU/l.

Eine ausreichende Korrelation zur aufgenommenen Paracetamol-Menge konnte nicht hergestellt werden, da die Messung vom Vergiftungszeitpunkt her nicht exakt genug war und außerdem viele individuelle Faktoren zu berücksichtigen waren.

Zu einem im Grunde identischen Ergebnis kamen LESNA, WATSON, DOUGLAS et al, die 30 Patienten untersuchten. Sie stellten weiterhin fest, daß sich nach 3 Monaten alle biochemischen Parameter für einen Leberschaden normalisiert hatten, mit Ausnahme der Gesamt-Gallensäuren. Es wird daraus geschlossen, daß es bei der Paracetamol-Vergiftung, mit Ausnahme der schweren Fälle, keine Anzeichen für einen persistierenden Leberschaden gibt.

N i e r e

WILKINSON, MOODIE et al prüften die Häufigkeit und die Ursachen eines Nierenschadens nach einem paracetamol-induzierten Leberschaden. Sie verglichen diese mit aufgetretenen Nierenschäden nach Leberschäden anderer Genese.

Unter einer Gruppe von 160 Patienten mit fulminantem Leberversagen und einer Enzephalopathie 4. Grades wurde getrennt nach der Ätiologie, nach einem Nierenversagen gefahndet. Ein Nierenversagen wurde angenommen, wenn das 24-Stunden-Urinvolumen weniger als 300 ml oder die Plasma-Kreatinin-Konzentration mehr als 0,4 mmol betrug.

Bei Patienten mit Paracetamol-Vergiftung trat in 53 % der Fälle ein Nierenversagen auf, bei Patienten mit akuter Virushepatitis in 38 % und bei Patienten mit Leberversagen anderer Genese ebenfalls in 38 % der Fälle auf.

Als Ursache des Nierenversagens nimmt man eine Endotoxinämie an, die durch den bestehenden Leberschaden bedingt ist. Dem Paracetamol selbst wird eine eigene nierentoxische Wirkung abgesprochen. Diese Behauptung stützt sich auf den Limulus-Lysin-Test, der bei einem Teil der Patienten durchgeführt wurde. In der Paracetamol-Gruppe wiesen 13 von 14 Patienten mit akutem Nierenversagen positive Ergebnisse auf, bei der Gruppe mit Virushepatitis einer von 7 und bei der letzten Gruppe alle 12 Testpersonen.

Keiner der Patienten der Paracetamol-Gruppe mit positivem Limulus-Test zeigte irgendwelche klinische oder biochemische Anhaltspunkte für eine Infektion mit gram-negativen Erregern.

Der Mechanismus, über den die Endotoxine das Nierenversagen bewirken, ist fast sicher multifaktoriell. Er beinhaltet u.a. eine direkte renale Vaskonstriktion und eine intravasale Gerinnung. Letztere ist möglicherweise für die auftretenden tubulären Nekrosen verantwortlich.

Mc JUNKIN, KENNETH et al stellten bei einer jungen Frau nach der Einnahme von 13 g Paracetamol außer den obligaten Leberveränderungen mikroskopisch blasse und geschwollene Nieren fest. Die Blässe betraf hauptsächlich das kortikale Gewebe. Mikroskopisch fand man eine diffuse Schwellung der tubulären Epithelien, fettige Vakuolisierung der Rinde, tubuläre Epithelialnecrosen und Schattierungen im Mark.

Weiterhin werden die tubulären Nekrosen auch von diesen Autoren als sekundär bezeichnet, da sie nur gemeinsam mit schweren lebertoxischen Paracetamol-Dosen auftreten. Die Häufigkeit für das Auftreten der Nierenschäden wird mit 10 - 40 % aller Patienten, die schwere Leberschäden erlitten, beziffert.

P a n k r e a s

Bei einer Paracetamol-Vergiftung, bei der das normale Vergiftungsbild und ein akutes Nierenversagen festgestellt wurde, berichten GILMORE et al von einer Pankreatitis. Bei der Laparatomie fand man keinen akuten Abszess, doch das Pankreas war ödematös und hämorrhagisch und wies nekrotische Bezirke auf.

N a c h w e i s

Die möglichst exakte und frühzeitige Bestimmung der Paracetamol-Konzentration ist von größter Wichtigkeit bei einer Vergiftung, um zum einen, eine Prognose über den Vergiftungsverlauf stellen zu können (s. Abschnitt Diagnose und Prognose), und zum anderen eine sinnvolle Therapie bzw. das bestmögliche Antidot anwenden zu können.

Es wurden verschiedene Methoden für die Bestimmung der Plasma-Konzentration entwickelt. So befürworteten HOWIE, ADRIAENSSENS, PRESCOTT et al die Hochdruckflüssigkeitschromatographie für die ein System A und ein System B entwickelt wurde.

System A dient dem Nachweis der Paracetamol-Metabolite im Urin, mit System B können die Plasma-Paracetamolspiegel bestimmt werden. Auf die genaue Methode sei verzichtet, da es unwahrscheinlich erscheint, daß die dafür notwendige Apparatur wie Orlita-Modell AE 10-4 pumps, Cecil-Modell 121 UV-Detector (Satz für 250 nm Fließzelle), Honeywell-Modell 194 recorder oder Hewlett-Packard-Modell 3370 A integrator verfügbar sind. Für Interessierte sei in dem Zusammenhang auf die Artikel von HOWIE, ADRIAENSSENS, PRESCOTT et al hingewiesen.

GAZZARD, HUGHES et al führten zur Bestimmung der Plasma-Paracetamol-Konzentration eine Messung der jeweiligen Absorptionsspektren bei 250 nm nach Ätherextraktion durch. Diese Methode wurde mit der Flüssiggaschromatographie verglichen, wobei sich eine gute Übereinstimmung herausstellte.

Um eine Interference mit anderen, durch Äther extrahierbaren Medikamenten auszuschließen, die bei einer Vergiftung oft gleichzeitig mit Paracetamol genommen werden, bestimmte man spectrophotometrisch deren augenscheinliche Paracetamol-Plasmakonzentration bei 250 nm. Damit konnte deren Konzentration mit der Plasma-Paracetamol-Konzentration in Bezug gesetzt werden.

DAVIS, SIMMONS et al maßen die Gesamtderivate im Urin mit der modifizierten Technik von GREENBERG und LESTER. Dabei wurden als Lösungsmittel Äthylacetat / Methanol / Wasser / Essigsäure (60/30/9/1) verwendet. Die individuellen Konjugate wurden mit zweidimensionaler Dünnschichtchromatographie bestimmt. Als Lösungsmittel hierbei dienten Butanol / Essigsäure / Wasser (4/1/1). Kieselerdeplatten wurden mit einem fluoreszierenden Indikator (Merck F 254) präpariert, so daß die einzelnen Metabolite unter UV-Licht sichtbar gemacht werden konnten. Die relativen Anteile jedes Metaboliten wurden durch Abtasten mit einem Vitatron unter kurzwelligem UV-Licht bestimmt (Filter 522). Diese Methode stand in gutem Einklang mit einer anderen, bei der mit Scintillationszählern im Urin von Mäusen und Ratten nach ¹⁴⁰ markierten Paracetamol-Metaboliten gefahndet wurde. Es empfiehlt sich, die Untersuchungen sofort vorzunehmen, da speziell die Cystein- und Mercaptursäurekonjugate bei der Lagerung, auch im gefriergetrockneten Zustand, instabil sind.

Die Methode, die KENDAL, LLORD, JAMES und SMITH et al beschreiben, dient der colorimetrischen Bestimmung des Plasma-Paracetamolspiegels.

Das Prinzip beruht auf der Nitrierung des aromatischen Ringes, wodurch 2-nitroso-4-acetamido-Phenol entsteht. Dieses ergibt in alkalischer Lösung eine gelbe Farbe mit einem Absorptionsmaximum bei 430 nm.

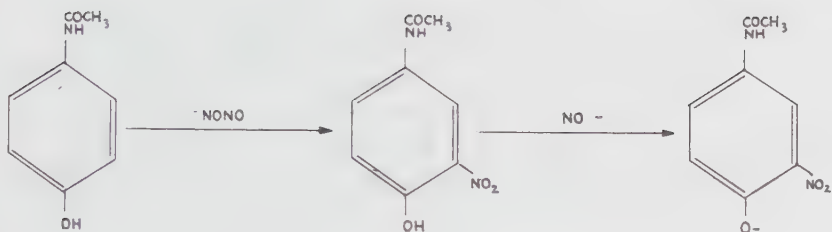


Abb. 7 Reaktionsschema

Ausführung: 1 ml Plasma wird in ein verschließbares Zentrifugenröhrchen gegeben, das 2 ml 10 %ige Trichlor-essigsäure enthält. Das Röhrchen wird geschüttelt und danach kurz zentrifugiert. Man dekantiert danach den klaren Überstand in ein 25 ml Reagenzglas, das 1 ml 6 N Salzsäure und 2 ml 10 %iges Natriumnitrit enthält. Nachdem man den Inhalt 2 Minuten hat stehen lassen, werden vorsichtig 2 ml 15 %ige schweflige Säure und danach 5 ml 10 %iges Natriumhydroxid hinzugefügt. Die nun entstandene gelbe Farbe wird bei 430 nm gegen einen Wasser-Leerwert gemessen. Die Kalibrierungskurve ist in dem Bereich von 50 - 800 $\mu\text{g/ml}$ linear.

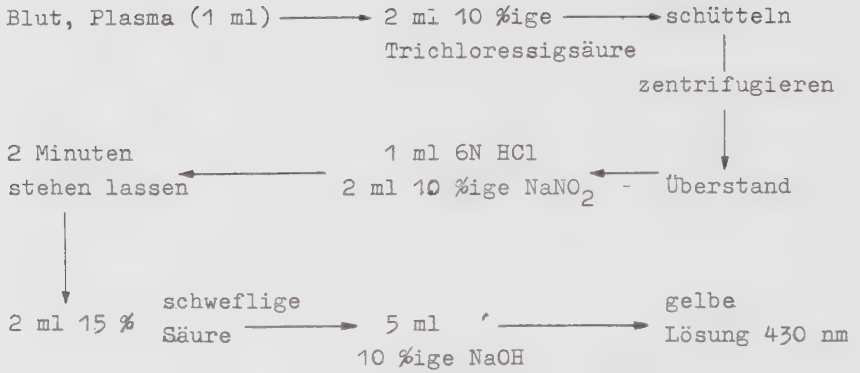


Abb. 8 Reaktionsfolge bei der spectrophotometrischen Bestimmung

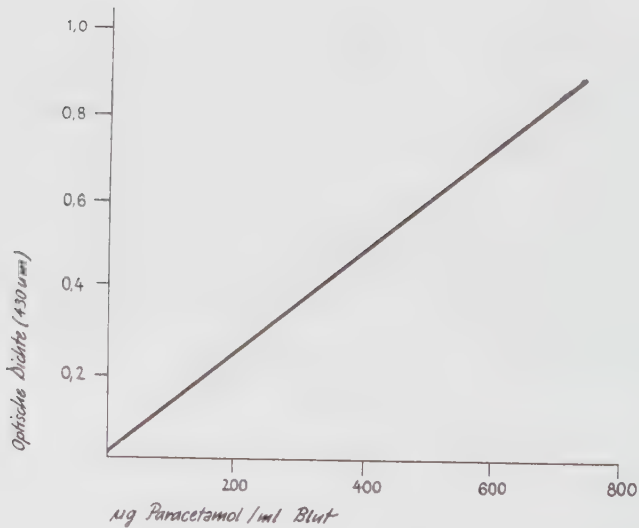


Abb.9 Kalibrierungskurve für Paracetamol im Bereich 50 - 800 µg/ml Blut (n.KENDAL, LLOYD, JAMES u. SMITH et al)

Die Methode ist paracetamol-spezifisch, und man fand keine Interferenz mit den Sulphat- oder Glucuronidkonjugaten des Paracetamol. Außerdem wurden die in nachstehender Liste aufgeführten Medikamente in Konzentrationen von 50 - 500 μ g/ml in Abhängigkeit von ihrer Wasserlöslichkeit getestet. Dabei stellte sich heraus, daß sie keine Interferenz bewirken.

Substanzen, die keine Interferenz bewirken

Paracetamol-Sulphat

Paracetamol-Glucuronid

Amitriptylin	Diphenhydramin	Nitrazepan
Amphetamin	Diphenylhydantoin	Oxypertin
Coffein	Dihydrocodein	Pentazozin
Chlordiazepoxid	Imipramin	Phenobarbital
Chlormezanon	Indomethacin	Promethacin
Chlorpromazin	Lorazepan	Sylizylate
Chlorpropamid	Meprobat	Strychnin
Cocain	Methadon	Theophillin
Dextropropoxyphen	Methaqualon	Tollbutamid
Diazepan	Morphin	

Da für die Ausführung dieses Tests geschultes Laborpersonal benötigt wird und dieses, beispielsweise am Wochenende, nicht immer sofort zur Verfügung ist, wurde nachstehende Nachweismethode vereinfacht und als Schnelltest entwickelt.

Es hat sich gezeigt, daß das Paracetamol in Konzentrationen, wie sie bei einer Überdosis auftreten, gleichmäßig zwischen den Erythrozyten und dem Plasma verteilt ist (Abb. 10).

Somit konnte das Vollblut und nicht nur das Plasma für die Bestimmung der Paracetamolkonzentration verwendet werden.

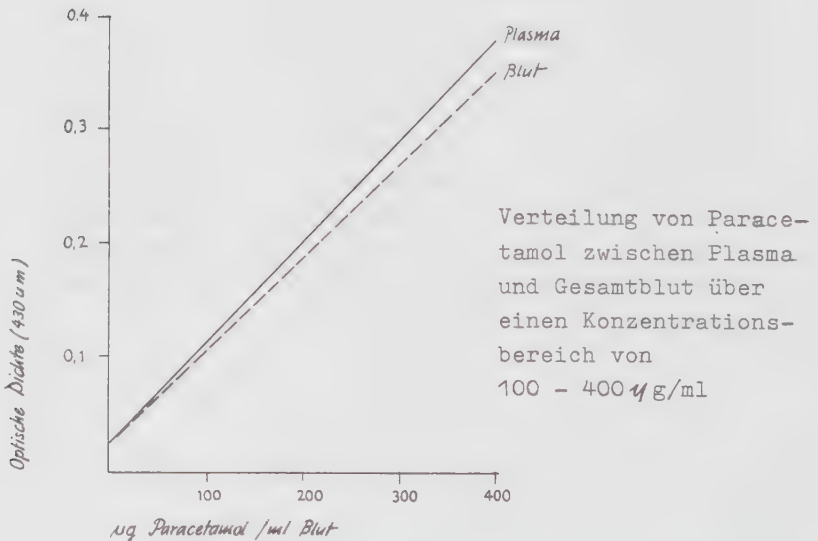


Abb. 10

Das Zentrifugieren wurde durch die Passage durch einen kleinporigen Swinnex 47 mm Filter ersetzt.

Die überschüssige Trichloressigsäure in dem Filtrat machte die Lösung ausreichend sauer, um eine Nitrierung des Paracetamol in Anwesenheit von Natriumnitrit gut zu ermöglichen. Deshalb kann man die unbehandelte deproteinierte Lösung direkt in ein 5 ml Reagenzglas, das 150 mg Natriumnitrit enthält, filtrieren. Es wurde als überflüssig erkannt, schweflige Säure hinzuzugeben, um das überschüssige Natriumnitrit zu binden. Das Weglassen der schwefligen Säure beeinflusste die endgültige Farbe nicht. Die 2-nitroso-4-acetamido-Phenollösung wird durch Zufügen von Natrium-Hydroxid in Pillenform alkalisch gemacht.

Die Intensität der gelben Farbe entwickelt sich innerhalb einer Minute und wird dann mit einer genormten Tabelle verglichen.

Der Blut-Paracetamol-Schnelltest enthält folgende Bestandteile:

1. 1 Patrone mit kleinporigen Swinnex 47 mm Filtern
2. 10 Filterpapiere in einer Plastik-Petrischale
3. 10 Plastiknadeln
4. 10 verschließbare Röhrchen, die Natriumnitrit (150 mg) enthalten
5. 1 Flasche mit 20 %iger Trichloressigsäure
6. 1 Flasche mit Natrium-Hydroxid-Pillen
7. 1 genormte Farbskala

Außerdem werden benötigt:

1. 5 ml Spritze, 1. 5 ml Blutröhrchen mit Anti-koagulantien und 1. 20 ml Spritze

Der Test kann in 5 Minuten durchgeführt werden, ist aber, dies wird ausdrücklich betont, nicht so genau, wie die ursprüngliche spectrophotometrische Methode. Doch kann man Konzentrationen von 50, 100, 200 und 300 μ g/ml unterscheiden. Außerdem ist der Test paracetamolspezifisch, so daß man damit auch eine Paracetamol-Vergiftung ausschließen kann.

WIDDOP gibt in seiner Kritik der Blut-Paracetamol-Schnelltests in der folgenden Tabelle einen Überblick über die Genauigkeit des Paracetamol-Blut-Schnelltests, der mit Laborergebnissen verglichen wird. Insgesamt meint er, falle der Vergleich sehr ermutigend aus. Trotzdem meint WIDDOP, daß es der Testgenauigkeit zugute kommt, wenn der Test von geschultem Laborpersonal durchgeführt wird.

Aus therapeutischen Gesichtspunkten bei der Behandlung mit einem Antidot scheint die spectrophotometrische Methode von KENDAL, LLOYD, JAMES und SMITH et al, die günstigste zu sein, da sie einfach durchzuführen ist, kaum mit anderen Medikamenten interferiert und einen hohen Grad an Genauigkeit aufweist (s. Kapitel Therapie).

Tab 2

Bereich µg /ml	Nr. der Probe	Schnelltest mmg/ml	Laborwert µg /ml
0 - 50	1	0	0
	2	0	0
	3	0 - 50	0
	4	0	0
	5	0 - 50	0
	6	0	0
	7	0 - 50	12
	8	0 - 50	20
	9	0 - 50	20
	10	0 - 50	25
	11	0 - 50	33
	12	0 - 50	35
	13	0 - 50	40
50 - 100	14	0 - 50	50
	15	50 - 100	66
	16	50	70
	17	100	84
100 - 200	18	50 - 100	120
	19	150	140
	20	100	160
	21	200	180
200 - 300	22	300	210
	23	100 - 200	220
	24	50 - 100	240
	25	300	250
	26	200 - 300	255
	27	250 - 300	280

In letzter Zeit ist von der Firma Syva-Merck-der Emit-tox_{TM}-Test zum Nachweis verschiedener Substanzen im Plasma bzw. Serum entwickelt worden, so auch für Paracetamol. Dieser Test ist ein Enzym-Immuno-Assay, bei dem die entsprechende Substanz durch ein Enzym markiert wird. Wenn die enzymmarkierte Substanz an einen Antikörper gegen die Substanz gebunden wird, verändert sich die Enzymaktivität. Die Substanz in einer Probe konkurriert mit der enzymmarkierten Substanz um den Antikörper und vermindert dabei die antikörperinduzierte Inaktivierung des Enzyms. Dabei korreliert die Enzymaktivität mit der Substanzkonzentration in der Probe und wird durch eine Absorptionsveränderung bestimmt, die sich durch die katalytische Aktivität in bezug auf ein Substrat ergibt.

Bei der Durchführung des Tests werden dem Serum oder Plasma zwei Reagenzien A und B zugesetzt, wobei Reagenz A Antikörper gegen eine einzelne Substanz, NAD und Substrat für das Enzym Glucose-6-phosphat-dehydrogenase enthält. Hingegen enthält Reagenz B eine Substanz, die mit Glucose-6-phosphat-dehydrogenase markiert ist. Der Probe wird zunächst Reagenz A zugesetzt, um die Antikörper an die Substanz zu binden, die es erkennt. Hierauf fügt man Reagenz B hinzu, und die enzymmarkierte Substanz geht eine Bindung mit allen verbliebenen Antikörperbindungsstellen ein. Diese Bindung inaktiviert das Enzym. Hierbei verbleibt ein Teil des Enzyms ungebunden und deshalb aktiv in der Probe. Diese verbliebene Enzymaktivität steht in direkter Beziehung zur ursprünglichen Substanzkonzentration in der Probe. Nun führt das aktive Enzym NAD in NADH über, wobei eine Absorptionsänderung entsteht, die spectrophotometrisch gemessen wird. Dabei wird endogene Serum-Glucose-6-phosphat-dehydrogenase nicht erfaßt, da das Enzym NAD nur mit dem bakteriellen Enzym reagiert, das der Probe zugesetzt wurde. Die Absorptionsveränderung wird bei 340 nm gemessen.

Außer den Reagenzien A und B werden noch eine Pufferlösung und Kalibrierungslösungen für 10, 25, 50, 100 und 200 $\mu\text{g/ml}$ benötigt, die, sowie die komplette apparative Ausstattung von der Firma Sywa_Merck geliefert werden. Hierbei liegen die Meßergebnisse in knapp einer Minute vor.

Der Emit-tox_{TM}-Test für Paracetamol erfaßt quantitativ ungebundenes und proteingebundenes Paracetamol über einen Konzentrationsbereich von 10 - 200 $\mu\text{g/ml}$.

Bezüglich der Spezifität erfaßt der Emit-tox_{TM}-Test für Paracetamol den gesamten Paracetamolspiegel im Serum oder Plasma. Chemische Substanzen, die beim Test eine Interferenz bewirken, wurden getestet, wobei die Interferenz wie folgt festgelegt wurde:

Zunehmende Mengen der möglichen Substanz, die eine Interferenz bewirken könnte, wurden dem Kalibrator 50, der 50 $\mu\text{g/ml}$ Paracetamol enthält, zugesetzt. Der Plasma- oder Serumspegel der betreffenden Substanz, die die Interference bewirkt, wurde hierbei als diejenige Minimalmenge definiert, die benötigt wird, um die Zuverlässigkeit des Kalibrators 50 auf eine Zuverlässigkeit anzuheben, die für eine Probe erwartet wird, die 30 % mehr Substanz enthält.

Das heißt, wenn von der Substanz X 10 $\mu\text{g/ml}$ dem Kalibrator 50 zugesetzt werden und dabei die Zuverlässigkeit des Kalibrators 50 auf einen Wert steigt, der einer Probe von 65 $\mu\text{g/ml}$ Paracetamol entspricht, dann beträgt die Interferenz der Substanz X 10 $\mu\text{g/ml}$ (Lit. SYWA, A SYNTEX COMPANY).

Paracetamol-cystein	100 μ g/ml
Paracetamol-glucuronid	1000 μ g/ml
Paracetamol-säure	1000 μ g/ml
Paracetamol-sulphat	1000 μ g/ml
Acetalcystein	1000 μ g/ml
Amitriptylin	1000 μ g/ml
Aspirin	2000 μ g/ml
Coffein	1000 μ g/ml
Codein	1000 μ g/ml
Cysteamin	1000 μ g/ml
Cystein	1000 μ g/ml
Diazepam	100 μ g/ml
Methionin	1000 μ g/ml
Phenacetin	1000 μ g/ml
Phenylephrin-hydrochlorid	1000 μ g/ml
Propoxyphen	1000 μ g/ml
Salicylsäure	2000 μ g/ml
Secobarbital	1000 μ g/ml

Tab. 1

Substanzmenge einer Droge, die einen
Irrtum von 30 % bewirkt, bei einer Probe,
die 50 μ g/ml Paracetamol enthält.

Aus dem Emit-tox_{TM}-Test wird gegenwärtig in Deutschland ein "Single-Test" von Syva-Merck entwickelt, wie er bereits zum Nachweis für eine Reihe von anderen Pharmaka existiert. Dieser Emit-ST-Test ist eine wesentliche Vereinfachung des Emit-tox_{TM}-Tests, da zum Substanznachweis lediglich zwei Reagenzien und ein Photometer benötigt werden. Zudem existiert ein spezieller vollautomatischer Emit-ST-Photometer, das den Vorgang weiter vereinfacht. In den USA befindet sich dieser Test bereits auf dem Markt. Obwohl ein solches Gerät eigentlich in jeder Notfallstation stehen sollte, bietet sich ansonsten weiterhin die Methode von KENDAL, LLOYD, JAMES und SMITH an.

S y m p t o m e

Es bereitet Schwierigkeiten, die Paracetamol-Vergiftung von der Dosis her exakt zu definieren. PENN et al gibt als die therapeutisch empfohlene Maximaldosis 4-malig täglich an. Er stellt jedoch fest, daß schon bei einer Dosis von 6,2 g Leberschäden auftraten und bei 15 g ist ein Fall mit tödlichem Ausgang bekannt. Andererseits wurde jedoch eine Dosis von 75 g überlebt.

Ähnliche Feststellungen trafen EDITORIAL Lancet, die Leberschäden schon ab 6,2 g beobachteten. AMBRE und ALEXANDER et al behaupten, daß diese ab 15 g wahrscheinlich seien und RUMACK und MATTHEW et al bezeichnen eine Dosis von 20 g für den Erwachsenen als lebensbedrohlich.

Insgesamt kann man also feststellen, daß der Bereich zwischen der therapeutischen Maximaldosis und einer toxischen Dosis sehr schmal ist, wenngleich er starken individuellen Schwankungen unterliegt.

Die Symptomatik der Paracetamol-Vergiftung wird von vielen Autoren relativ einheitlich beschrieben. Nahezu alle unterscheiden dabei einen frühen (beginnt unmittelbar wenige Stunden nach der Vergiftung) und einem späten Symptomkomplex. Der Beginn des letzteren wird unterschiedlich mit 12 Stunden von WRIGHT et al, bis zu 4 Tagen von EDITORIAL Lancet et al angegeben, wobei der Wert von WRIGHT et al der wahrscheinlichere ist.

F r ü h s y m p t o m e

Hierzu gehören nach Meinung sämtlicher Autoren unbedingt Schwindel und Erbrechen. Zusätzlich stellten Mc JUNKIN, KENNETH, BARWICK, RUMACK, MATTHEW, KRENZELOK, BEST, FERGUSON, SNYDER und CAMERON et al noch Anorexie fest. Als weiteres Frühsymptom führen Mc JUNKIN, KENNETH, BARWICK, VALE, FERGUSON, SNYDER, CAMERON und KNELL et al diffuse Bauchschmerzen an. Blässe des Patienten und Schweißausbrüche erwähnen RUMACK, MATTHEW, KRENZELOK und BEST et al. Als weitere Frühsymptome nennen RUMACK und MATTHEW et al ein allgemeines Krankheitsgefühl, VALE et al Durchfälle, FERGUSON, SNYDER und CAMERON et al Empfindlichkeit über der Leber, WRIGHT et al eine weiche und tastbare Leber und KNELL et al eine schnelle Lebervergrößerung.

Somit könnte man die Frühsymptome der Paracetamol-Vergiftung, die leider recht unspezifisch sind, wie folgt katalogisieren:

zwingende Symptome:	Schwindel, Erbrechen
häufige Symptome:	Anorexie, diffuse Bauchschmerzen
gelegentliche Symptome:	Blässe, Schweißausbrüche
seltene Symptome:	allgemeines Krankheitsgefühl, Empfindlichkeit über der Leber, schnelle Lebervergrößerung

Es erscheint wichtig, darauf hinzuweisen, daß zu diesem Zeitpunkt kein Bewußtseinsverlust auftritt. Ist dies aber der Fall, so kann man mit Sicherheit annehmen, daß gleichzeitig mit dem Paracetamol andere Medikamente konsumiert wurden.

Auf diese Frühphase folgt ab der 12. Stunde lt. WRIGHT et al bzw. ab dem 4. Tag lt. EDITORIAL Lancet et al also durchschnittlich

von der 24. - 48 Stunde eine Art Übergangsphase. Diese ist gekennzeichnet durch andauern der Frühsymptome, gelegentlich sogar mit einer leichten Besserung und Ansteigen der Indikatoren für die Leberfunktionen (KRENZELOK, BEST et al).

RUMACK und MATTHEW et al erwähnen, daß in dieser Phase Schmerzen im rechten Hypogastrium auftreten, die auf eine Leberschwellung zurückzuführen sind. Außerdem kann die Urinausscheidung wegen des anti-diuretischen Effekts des Paracetamol reduziert sein. Gelegentlich jetzt schon beobachten FERCUSON, SNYDER und CAMERON et al einen leichten Ikterus.

S p ä t s y m p t o m e

Nahezu alle bisher zitierten Autoren berichten von einem signifikanten Anstieg der Transaminasen, der LDH und der Gerinnungswerte erst ab dem 3. - 5. Tag. Deshalb betonen die Autoren von EDITORIAL Lancet et al auch, daß Leberteste, die in den ersten 48 Stunden durchgeführt werden, nur von begrenztem Wert sind. Ab 3. - 5. Tag können die Transaminasen Werte bis zu 10 000 IU/l erreichen. MC JUNKIN, LITTLE und BARWICK et al schildern als weitere Manifestationen einen Ikterus, schwere Enzephalopathie und gelegentlich kardiovaskuläre Instabilität. Der weitere Verlauf besteht in einem fulminanten Leberversagen, daraus resultieren gastro intestinale Blutungen, Hypoglykämie (bis 45 mg %) und eventuell progredientes Nierenversagen.

Ferner berichten RUMACK und MATTHEW et al von Mycardschäden, FERGUSON, SNYDER und CAMERON et al notierten gelegentlich Herzarrhythmien. Außerdem tritt lt. WRIGHT und LYONS, STODIFORD et al eine metabolische Acidose auf. Letztere Autoren stellten auch einen Anstieg der alkalischen Phosphatase fest.

KNEE et al entdeckte außerdem bei schweren Fällen von Paracetamol-Vergiftungen einen Hautausschlag, der zwischen dem 2. und 5. Tag auftritt, aber schon nach wenigen Stunden wieder verschwand. Er kann lt. KNEEL et al auftreten, wenn das Coma schon begonnen hat. Die Erscheinungen, von denen hauptsächlich Rumpf und Oberarme betroffen sind, bestehen in flachen urticariellen Arealen, die von einem leichten Erythem umgeben sind.

Eine seltene Komplikation der Paracetamol-Vergiftung scheint die von COWARD et al beschriebene Pankreatitis zu sein, die nach der Ingestion von 25 g Paracetamol auftrat. Der Patient hatte am 2. Tag post ingestionem eine GOT von 2000 IU/l. Am 3. Tag traten Bauchschmerzen auf, die in den Rücken ausstrahlten. Der Bauch war gebläht und ein Ileus wurde festgestellt. Bei einer Probepunktion am 6. Tag fand man im Punktat aszitische Flüssigkeit im Blut und einer Amylase von 4000 IU/l. Der Wert für die Serumamylase betrug zu diesem Zeitpunkt 1250 IU/l für Hb 12,3 g% und für Harnstoff 13,8 mmol/l.

Die Pankreatitis trat auf, als die Werte für die Leberenzyme wieder am Fallen waren, aber die für die alkalische Phosphatase und das Bilirubin stiegen. Dies deutet auf ein ödematöses Pankreas mit Obstruktion hin. Es trat jedoch keine Ketoazidose, aber zeitweise eine Hyperglykämie auf.

EMBY und FRAZER et al weisen auf die erhöhte Gefahr für chronische Alkoholiker bei der Paracetamol-Vergiftung hin. Sie berichten von zwei solchen Patienten, die 10 g bzw. 14 g Paracetamol genommen hatten. Beide entwickelten einen Ileus, Kreislaufkollaps, schwere Hypoglykämie, einen Blut-pH von 6,99 bzw. 7,0 und ein Nierenversagen. Ein Ikterus trat nicht auf. Beide verstarben, einer 30 Stunden post ingestionem, der andere 36 Stunden nach Beginn des Leberversagens.

Tab. 3

Ablauf der Paracetamolvergiftung

Zeit	Phase	Symptome
nach wenigen Stunden	I	Schwindel, Erbrechen, Anorexie, diffuse Bauchschmerzen, Blässe, Schweißausbrüche, allgemeines Krankheitsgefühl, Durchfälle, Empfindlichkeit über der Leber, weiche tastbare Leber, schnelle Lebervergrößerung, kein Coma.
(12) 24 Std. - 48 Std.	II	Andauern obiger Symptome, aber oft subjektive Besserung, beginnendes Ansteigen von GOT, GPT, LDH und Gerinnungswerten. Schmerzen im rechten Hypogastrium, Ikterus kann beginnen.
3. - 5. Tag	III	Ikterus, schwere Enzephalopathie, schwere Gerinnungsstörungen, kardiovaskuläre Instabilität (Herzarrhythmien, Myocardnekrosen, Hypotension), schwere Hypoglykämie, gastro-intestinale Blutungen, Nierenversagen; Transaminasen erreichen Maximalwerte (bis 10 000 IU/l) metabolische Azidose, Pankreatitis, möglicher Hautausschlag.

Klinische Befunde u. Toxizität

Da sich die Lebertoxizität des Paracetamol lt. FORESTER et al in der selben kurzen Zeit zu entwickeln scheint, die das Medikament für einen Leberdurchgang benötigt, ist u.a. PENN et al der Meinung, daß eine möglichst zuverlässige Frühdiagnose von grosser Wichtigkeit ist. Diese Frühdiagnose ist auch für den weiteren Verlauf der Vergiftung und die Therapie von hohem Wert.

Als Parameter für die Schwere der Vergiftung scheinen sich in erster Linie die Veränderungen bei den Leberenzymen, die Gerinnungszeiten und auch die Serumbilirubinspiegel anzubieten. Doch die Autoren EDITORIAL Lancet et al betonen, daß die Messung dieser Parameter innerhalb der ersten 48 Stunden nur von begrenztem Wert ist, da der signifikante Anstieg dieser Parameter erst am 3. und 5. Tag erfolgt (WRIGHT et al), (s.auch Kapitel Symptome).

Als weiterer Hinweis für den Grad der Vergiftung bietet sich die aufgenommene Paracetamoldosis an. AMBRE und ALEXANDER et al meinen, daß die Gefahr der Lebertoxizität mit einer Dosis von 15 g gut definiert sei. Doch wir wissen aus dem voranstehenden Kapitel, daß PENN et al von Leberschäden berichtet, die schon nach einer Dosis von 6,2 g, also nicht einmal der Hälfte, auftraten.

Außerdem setzt eine Einschätzung der Paracetamol-Vergiftung von der inkorporierten Dosis her eine gründliche Anamnese, Fremdanamnese und sorgfältige Asservierung von Tablettenresten voraus (GAZZARD, HUGHES et al), wie dies auch bei jeder anderen Vergiftung geschehen sollte. Ferner müßte man vom Patienten eine gute Kooperationsbereitschaft erwarten können, die leider bei Paracetamol-Vergiftungen relativ selten vorhanden ist, da die meisten Patienten

lt. den Autoren vom PARACETAMOL-OVERDOSE die Überdosis in suicidalen Absicht nehmen.

GAZZARD, HUGHES et al demonstrieren in einer Tabelle die Unzuverlässigkeit von Seiten der Paracetamol-dosis bei der Einschätzung der Vergiftung. Der Leberschaden wurde an Hand der maximalen Serumbilirubinwerte in "leicht" (Serumbilirubin normal, leichter Anstieg der Transaminasen und der Prothrombinzeit), "mittel" (Serumbilirubin 17 - 60 mmol/l) und "schwer" (Serumbilirubin 69 mmol/l) eingeteilt. Aus der Tabelle lassen sich starke Überschneidungen der Paracetamoldosen bezüglich der Schwere des aufgetretenen Leberschadens erkennen.

Tab. 4

Paracetamol-dosis (g)	Leberschäden			
	leicht	mittel	schwer	Todesfälle
< 17,5	16	1	4	-
17,5 - 45	27	30	14	-
> 45	3	11	11	20

Aus den Überlappungen in der Tabelle läßt sich ableiten, daß, wie auch PENN et al erwähnt, nicht die aufgenommene Dosis, sondern der Anteil der Dosis, der resorbiert wurde, von primärer Wichtigkeit ist.

Im Bemühen, eine genaue Frühprognose für den Vergiftungsverlauf zu stellen, befürworten PRESCOTH, PARK et al, FORESTER, KRENZELOK, BEST und MANGUERA, GAZZARD, HUGHES et al und AMBRE und ALEXANDER et al, die Plasma-Paracetamol-Konzentration zu bestimmen.

MC JUNKIN et al stellte fest, daß bei therapeutischen Dosen der Plasma-Paracetamolspiegel 4 Stunden nach der Ingestion unter $9\mu\text{g/ml}$ liegt. RUMACK, MATTHEW et al und GAZZARD, HUGHES et al fanden, daß eine Plasma-Paracetamol-Konzentration von mehr als $300\mu\text{g/ml}$ 4 Stunden nach der Ingestion immer mit Leberschäden vergesellschaftet ist, desgleichen eine Plasma-Konzentration von mehr als $50\mu\text{g/ml}$ 12 Stunden nach der Ingestion. Lt. obigen Autoren sind hingegen Patienten, deren Plasmakonzentrationen nach 4 Stunden unter $120\mu\text{g/ml}$ und nach 12 Stunden unter $50\mu\text{g/ml}$ liegen, nicht mehr durch potentiellen Leberschaden gefährdet.

PRESCOTT, PARK et al kamen zu ähnlichen Ergebnissen, die sich nur gering von denen der obigen Autoren unterscheiden. PRESCOTTs-Ergebnisse wurden aus einer großen Serie von Plasma-HWZ-Bestimmungen ermittelt. Im folgenden einige Graphiken, die die unterschiedlichen Auffassungen der einzelnen Autoren wiedergeben sollen.

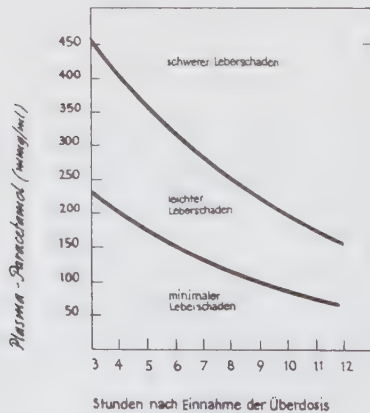


Abb. 11

nach PRESCOTT et al

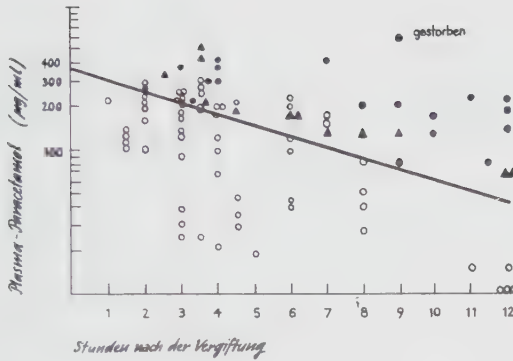


Abb. 12

Plasma-Paracetamol-Konzentrationen bei Patienten mit

nach GAZZARD, HUGHES et al

- minimalem
- mittlerem
- ▲ schwerem Leberschaden

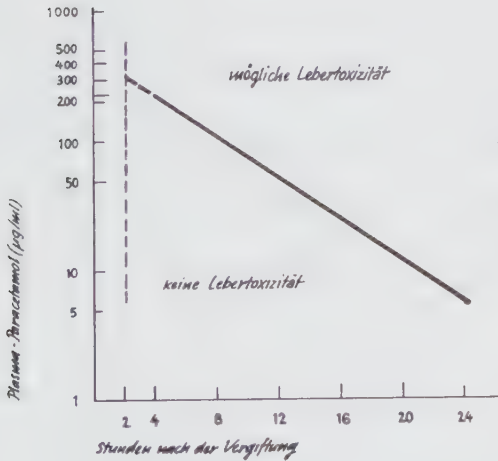


Abb. 13

aus REMARCK, HUGHES et al

Tab. 5

<i>Plasma-Paracetamol-Konzentration nach 4 Stunden (µg/ml)</i>	<i>Patientenzahl</i>	<i>Anzahl davon mit Leberschäden</i>
300	14	(100%) = 14
250-300	10	(70%) = 7
150-250	22	(48%) = 20
< 150	26	(4%) = 1

Aus Tab. 5 läßt sich ebenso wie aus der Graphik von GAZZARD, HUGHES et al erkennen, daß die Bestimmung der Plasma-Paracetamol-Konzentration für den Verlauf der Vergiftung zwar nicht zu 100 % zuverlässig ist, aber doch als ein zumindest relativ exakter Parameter verwendet werden kann. Außerdem krankt diese Methode noch an einem wichtigen Punkt, wie AMBRE und ALEXANDER et al feststellten. Es muß nämlich der Zeitpunkt der Vergiftung bekannt sein. Dies wiederum setzt, wie bei Rückschlüssen auf die inkorporierte Dosis, eine genaue Anamnese, Fremdanamnese und eine gewisse Kooperationsbereitschaft des Patienten voraus.

Ist der Vergiftungszeitpunkt nicht mehr zu ermitteln, so meinen AMBRE und ALEXANDER et al und auch nahezu alle anderen Autoren, die bisher in diesem Abschnitt zitiert wurden, daß dann die eventuell mehrfache Bestimmung der Paracetamol-Plasma-HWZ von Nutzen sei. Die normale Plasma-HWZ beträgt 2 Stunden. Zum Teil wurden Plasma-HWZs 4 Stunden mit Leberschäden und Plasma-HWZs 12 Stunden mit schweren Leberschäden in Verbindung gebracht (AMBRE und ALEXANDER et al). Doch MC JUNKIN, KENNETH und BORNICK et al trafen eine einleuchtende Einteilung:

HWZ > 2 Stunden	—————→	Leberschaden
HWZ > 4 Stunden	—————→	schwerer Leberschaden
HWZ > 10 Stunden	—————→	Koma, Tod

GAZZARD, HUGHES et al untersuchten diesbezüglich 163 Patienten. Bei allen, deren HWZ > 4 Stunden war, fand man einen mittleren oder schweren Leberschaden. Doch auch bei einem Drittel der Patienten, die nur minimale Leberschäden entwickelten, stellte man ebenfalls eine HWZ > 4 Stunden fest.

Doch trotz dieser Einschränkung erscheint die Plasma-HWZ als diagnostisches Hilfsmittel bei unbekanntem Vergiftungszeitpunkt nützlicher zu sein, als die inkorporierte Paracetamol-Dosis oder andere Parameter.

Insgesamt betrachtet, muß man davon ausgehen, daß es für die Diagnose und Prognose der Paracetamol-Vergiftung bisher keine absolut sichere Methode gibt. Als nützlichster Parameter hat sich bisher die Plasma-Paracetamol-Konzentration erwiesen, sofern der Zeitpunkt der Vergiftung bekannt ist. Sicherheitshalber sollte deren Messung durch die Bestimmung der Plasma-Paracetamol-HWZ ergänzt werden, auf welche man sich bei unbekanntem Vergiftungszeitpunkt sowieso zurückgreifen muß. Alle anderen Parameter erscheinen als zu unzuverlässig und sind somit eigentlich abzulehnen.

T h e r a p i e

Bei der Therapie der Paracetamol-Vergiftung spielt der Zeitfaktor eine wesentliche Rolle. Wie schon erwähnt, entwickelt sich der Leberschaden schon bei der ersten Leberpassage des Medikaments, wenn die Dosis ausreichend groß ist, um die hepatischen Glutathionspeicher zu erschöpfen.

Verhinderung der Absorption

Deshalb haben Maßnahmen, die die gastrointestinale Absorption des Paracetamols verhindern, nach Meinung von PRESCOTT, PARK et al nur einen Sinn, wenn man den Patienten innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Vergiftung zu Gesicht bekommt. Zu diesen Maßnahmen zählen Kohle-Pulvis-Gabe oder Magenspülen, wie es hier von CROME, DOBST, VALANS et al, LYONS, STUDIFORD und SOMMARIPA, VALE, DRUG THER BUL, WRIGHT, FERGUSON, SNYDER und CAMERON, KRENZELOK, BEST und MANOQUERA, RUMACK und MATTHEW et al empfohlen wird. Maßnahmen, wie die Zufuhr von Aktivkohle (50 g in Wasser gelöst, oral oder über einen Tubus appliziert), werden von VALE, LYONS, STUDIFORD und SOMMARIPA, DRUG THER BUL, FERGUSON, SNYDER und CAMERON, KRENZELOK, BEST, MANOQUERA und RUMACK, MATTHEW et al empfohlen. Die Verwendung von Cholestyramin wird von DRUG THER BUL, RUMACK und MATTHEW et al befürwortet.

Jedoch sind beide Methoden lt. LYONS, STUDIFORD, SOMMARIPA et al nur innerhalb der ersten Stunde nach der Vergiftung von Nutzen. Die Magenentleerung bei Kindern soll lt. VALE et al durch Erbrechen mit Sirup ipecacuanha induziert werden.

Die Hämodialyse als Maßnahme zur Giftentfernung wird von KRENZELOK, BEST und MANOQUERA, RUMACK und MATTHEW et al als sinnlos bezeichnet, da die Schädigung der Leber sehr schnell geschieht.

Die forcierte Diurese ist ebenfalls abzulehnen, da sie lt. KRENZELOK, BEST und MANOQUERA et al einen präexistenten Leberschaden verschlimmern kann.

Weiterhin halten die oben genannten Autoren die Anwendung der Hämo-perfusion für ineffektiv, da der toxische Metabolit intrazellulär entsteht und somit dieser Methode nicht zugänglich ist.

VALE et al empfiehlt eine Volumensubstitution mit 5 %iger Dextroselösung und PRESCOTT, PARKS et al befürworten die Zufuhr von Vitamin K, Plasma und Konzentrate von Gerinnungsfaktoren, wenn die Prothrombinzeit unter 3,0 fällt. Außerdem ist der Gesamt- und speziell der Elektrolytstoffwechsel zu beobachten und gegebenenfalls zu substituieren.

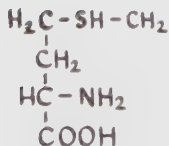
G e g e n g i f t e

Der wichtigste Bestandteil bei der Therapie der Paracetamol-Vergiftung ist die möglichst frühzeitige Therapie mit einem Antidot. Bisher wurden bereits mehrere Stoffe wie Beta-Blocker, Vitamin E und Dimer-caprol, die im Tierversuch eine gewisse Schutzwirkung zeigten, beim Menschen erfolglos erprobt. Hierbei meinten PRESCOTT und WRIGHT et al, daß Dimercaprol beim Menschen eventuell in extrem hohen Dosen wirksam sei.

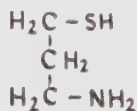
Die Therapie mit Penicillamin wurde von PRESCOTT, PARK et al getestet, aber bereits nach der Behandlung von fünf Patienten abgesetzt, da zwei von ihnen ein akutes Nierenversagen entwickelten.

In letzter Zeit haben sich bei der Suche nach einem wirksamen Antidot bei der Paracetamol-Vergiftung, d.h. nach Substanzen, die einen paracetamolinduzierten Leberschaden verhindern, SH- gruppenhaltige Substanzen als wirkungsvoll erwiesen.

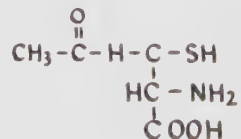
Aus dieser Gruppe zeigten Versuche mit Methionin, Cysteamin und N-Acetylcystein die ersten Therapieerfolge.



Methionin



Cysteamin



N-Acetylcystein

Wie diese Substanzen, Methionin und N-Acetylcystein als schwefelhaltige Aminosäuren, das Cysteamin als Bestandteil des Coenzym A und als biogenes Amin des Cystein, ebenfalls einer schwefelhaltigen Aminosäure, in den Leberstoffwechsel eingreifen, ist noch nicht völlig geklärt.

Die Autoren EDITORIAL Lancet et al führen die Wirkung des Methionin auf seine Eigenschaft als Baustein bei der Glutathionsynthese zurück. Es sei daran erinnert, daß Glutathion den toxischen Metaboliten bindet (s. Kapitel Metabolismus).

Dieselben Autoren stellen fest, daß das Cysteamin keine Glutathionvorstufe ist und nicht direkt mit dem toxischen Metaboliten zu reagieren scheint. Im Tierexperiment erhöhte seine Zufuhr zwar auch den Glutathionspiegel in der Leber, jedoch bei weitem nicht so wirkungsvoll wie das Methionin. Der Wirkungsmechanismus scheint auf einer Hemmung der Oxidation des Paracetamol zu seinen toxischen Metaboliten zu beruhen. Cysteamin wird zu Cystamin oxidiert. Beide Stoffe stehen in vivo wahrscheinlich im Gleichgewicht und hemmen beide stark die Cytochrom - P450 - Oxidase.

VALE et al veranschaulicht in einer Skizze nochmals im groben des Paracetamol - SW und weist auf die Angriffspunkte der Antidots hin.

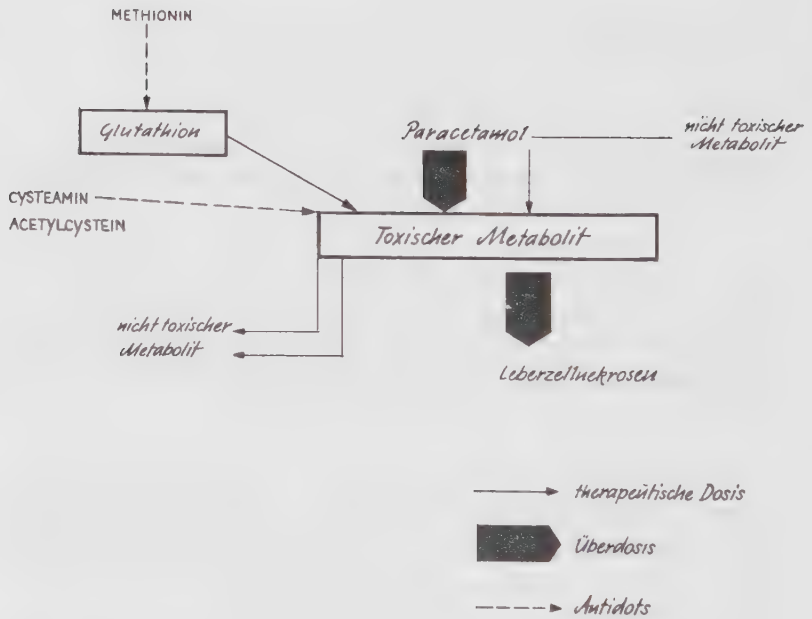


Abb. 14

Vereinfachter Paracetamol-Stoffwechsel
mit den wahrscheinlichen Angriffspunkten
von Methionin und Cysteamin.

C y s t e a m i n

DUGLAS, HAMLYN und JAMES, PRESCOTT, PARK et al beobachteten in einem Versuch Patienten mit Paracetamol-Vergiftung, die innerhalb der ersten 10 Stunden nach der Vergiftung mit Cysteamin behandelt wurden. Beide Autorenteams verabreichten den Patienten Cysteamin auf folgende Weise:

Initialdosis: 2,0 g, die über 10 Min. iv. injiziert
wurden
Infusion: 0-4 Stunden 0,8 g per infusionem
4-12 Stunden 0,4 g per infusionem
12-20 Stunden 0,4 g per infusionem
Gesamtdosis in 20 Stunden = 3,6 g

PRESCOTT, PARK et al stellten in ihrer Versuchsreihe keine schweren Leberschäden fest, und ein Patient, der einen 4 Stunden Paracetamol-Plasmaspiegel von über 300 g/ml aufwies, zeigte als oberste Werte unter der Behandlung eine GOT-Maximum von 125 IU/l, ein GPT-Maximum von 200 IU/l, eine maximale Bilirubinkonzentration von 1,2 g/100 ml und eine Prothrombinzeit von 1,4.

Beide Autorenteams verglichen ihre Behandlungsergebnisse mit je einer Patientengruppe, die nur unterstützende Therapie erhalten hatte.

Tab. 6

Gruppe	Anzahl	Menge Paracetamol (g)	Maximum Serumbilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	Quick Maximum (%)	Maximum der Gallensäuren (mmol/l)	Serum - Ferritin Maximum (mg/l)	GOT - Maximum (U/l)
Therapie innerhalb 9 Stunden mit Cysteamin ohne Cysteamin	18	28	29,6	59	54	1815	323
	20	32	58,5	56	57	2772	2031
Therapie nach 9 Stunden mit Cysteamin ohne Cysteamin	12	25	33,9	50	60	2148	461
	12	37	60,7	51	55	2323	2253

Tab.6

DOUGLAS, HAMLYN und
JAMES et al:

Ergebnisse bei der
Cysteamintherapie und
nur unterstützender
Therapie

Ein direkter Vergleich der beiden Autorentteams ist leider unmöglich, da PRESCOTT, PARK et al die 4-Stunden-Plasmakonzentration bestimmten. DOUGLAS, HAMLYN und JAMES et al hingegen lediglich die aufgenommene Paracetamolmenge angeben.

PRESCOTT, PARK et al betrachten ferner die Schutzwirkung des Cysteamin im Zeitintervall von 10 - 12 Stunden post ingestionem. Sie stellten fest, daß noch eine gewisse Schutzwirkung vorhanden ist. Später als nach 12 Stunden erwies sich Cysteamin als völlig wirkungslos. Dabei fand man bei 6 schwer vergifteten Patienten nach 10 Stunden nur 2 schwere Leberschäden. Andere 6 Patienten, die Cysteamin 12 - 26,5 Stunden post ingestionem erhielten, zeigten alle schwere Leberschäden.

Leider sind die Werte in der Tabelle von DOUGLAS, HAMLYN und JAMES et al nicht aussagekräftig genug, da keine Plasmaspiegel und Schwan-
kungsbreiten angegeben sind. Somit ist ein Vergleich, vor allem der "säten Gruppe", mit den Werten von PRESCOTT, PARK et al nur schlecht möglich.

Von den meisten Autoren wird die Anwendung des Cysteamin als Antidot bei der Paracetamol-Vergiftung mit Kritik, Skepsis oder gar Ablehnung bedacht.

Einmal ist Cysteamin, wie DRUG THER BUL bemerkt, nicht als pharmazeutisches Präparat verfügbar. Außerdem ist es instabil und mühsam zu sterilisieren. PRESCOTT, PARK et al verwendeten gefriergetrocknete Cysteaminlösungen (Cysteaminhydrochlorid), die erst unmittelbar vor Gebrauch in 5 %iger Dextrose aufgelöst wurden, oder frisch zubereitete Lösungen, die durch einen bakteriellen Filter injiziert wurden. Über die Anwendung von sterilen gefriergetrockneten Lösungen, die bei 4° C gelagert wurden, liegen noch keine Berichte vor.

Auch BROUWERS und VERMEIJ et al bezeichnen die Stabilität der Cysteaminlösung als ein Problem. Sie testeten gefriergetrocknetes Cysteamin und stellten fest, daß einzelne Proben bis zu 20 % ihrer Wirksamkeit verloren hatten. Bei der Untersuchung von kommerziell verfügbaren Cysteaminlösungen stellten sie bei einem Präparat fest, daß es zu 40 % zu Cystamin oxidiert war. Ferner weisen sie auf das Risiko der bakteriellen Kontamination bei der Injektion von frisch zubereiteten Cysteaminlösungen durch einen kleinporigen Filter hin.

Obige Autoren meinen aber eine ideale Methode zur Herstellung einer stabilen Cysteaminlösung gefunden zu haben:

Cysteaminhydrochlorid von guter Qualität wird in Ascorbinsäurelösung 11,5 mval/l gelöst. Nach dem Filtrieren wird die Lösung unter Nitrogen in Phiolen oder Ampullen gefüllt und danach im Autoklaven in gesättigtem Wasserdampf 30 Minuten lang bei 115 ° C sterilisiert. So erhält man nach den Angaben von BROUWERS et al eine stabile sofort verfügbare Injektionslösung. Bis jetzt fehlen in der Literatur Berichte über Erfahrungen mit dem so hergestellten Präparat.

Der zweite Grund, weshalb die Cysteamintherapie mit Skepsis betrachtet wird, ist seine Toxizität. PRESCOTT, PARK et al betonen zwar, daß bei keinem Patienten, die mit Cysteamin behandelt wurden, ernstere oder gar lebensbedrohliche Komplikationen auftraten. SZABO et al berichtet, daß Cysteamin bei Ratten perforierende Duodenalulcera verursacht. Schwindel und Erbrechen, wie es von Autoren, wie CROME, DOBST, VALANS et al, HUGHES, TREWBY et al, VALE, AMBRE und ALEXANDER, FERGUSON, SNYDER et al beobachtet wurde, ebenso wie abdominelle Krämpfe, die noch DRUG THER BUL, erwähnen, führt SZABO et al auf eine Stimulierung der Magenacidität und auf eine verzögerte Magenentleerung zurück.

Oben genannte Autoren beschreiben als weitere Nebenwirkungen noch Abgeschlagenheit, Flush und generelles Unbehagen. CROME und VALANS et al berichten außerdem von einem Fall, bei dem eine ventrikuläre Tachykardie nach der Injektion von nur 1,5 g Cysteamin auftrat. KRENZLOK, BEST und MANOQUERA et al beobachteten diese Nebenwirkungen bis zu 36 Stunden nach Therapieende.

Außerdem warnen sie vor einer Cysteaminanwendung später als 10 Stunden post ingestionem, da danach die Gefahr der Verschlimmerung eines präexistenten Leberschadens besteht. Dies widerspricht, zumindest für den Zeitraum von 10 - 12 Stunden nach der Vergiftung, den Therapieerfolgen von PRESCOTT, PARK et al mit einer Patientengruppe in diesem Zeitraum. SZABO et al vertritt ferner die Meinung, daß die gastrointestinalen Nebenwirkungen des Cysteamin durch die gleichzeitige Verabreichung von Antazida und antisekretorischen Agentien ausgeschaltet werden können.

M e t h i o n i n

Das zweite wirksame Antidot bei der Paracetamol-Vergiftung, das L-Methionin, das auch als pharmazeutisches Präparat in Ampullen und Tablettenform verfügbar ist, hat in der Dosierung als Antidot nicht die gastrointestinalen Nebenwirkungen des Cysteamin. Jedoch liegt sein Wirkungsoptimum ebenfalls in einem Zeitraum von 10 Stunden post ingestionem.

CROME, VALANSI et al verwendeten Methionin in einer Versuchsreihe bei allen Patienten, die mehr als 15 g Paracetamol genommen hatten und die innerhalb der ersten 10 Stunden einer Therapie zugänglich waren. Sie verabreichten 2,5 g Methionin alle 4 Stunden, bis eine Gesamtdosis von 10 g erreicht war. Von den 17 so behandelten Patienten entwickelten 11 keinen Leberschaden, was durch Serumbestimmung der GOT festgestellt wurde. 2 Patienten erlitten leichte und 3 Patienten schwere Leberschäden. Außerdem wurde ein Patient mit normalen GOT-Werten, aber einem Serum-Bilirubin von 29 mmol/l entdeckt. Der durchschnittliche maximale GOT-Wert lag in dieser Gruppe bei 465 IU/l (s.Tab.7).

Behandlungsergebnisse mit Methionin innerhalb von 10 Stunden (GROME, VALE et al)

Tab 7

Patienten Geschlecht, Alter	Dosis (g)	Plasma Paracetamol- spiegel ($\mu\text{g/ml}$)	Zeit bis zur Methionin- zufuhr (Std.)	GOT Maximum (iu/l)	Bilirubin Maximum ($\mu\text{mol/l}$)
M 25	35	112 (10)	5 - 10	22	15
W 22	75	340 (6)	5 - 10	40	17
W 42	50	257 (7,25)	5 - 10	28	17
W 43	50	348 (2,5)	0 - 5	17	10
W 15	32,5	670 (2,5)	0 - 5	30	8
M 56	25	190 (5,5)	5 - 10	30	14
W 38	16,25	230 (4)	0 - 5	40	17
W 34	20	280 (3)	0 - 5	40	17
W 22	35	302 (2,5)	0 - 5	11	12
W 27	35	370 (4,25)	0 - 5	112	17
W 23	-	390 (9)	5 - 10	40	17
W 19	25	245 (3,5)	0 - 5	40	29
M 40	50	240 (9)	5 - 10	45	17
W 26	30	310 (6)	5 - 10	141	31
W 25	24	165 (12)	5 - 10	2000	34
W 18	30	250 (5)	5 - 10	2240	87
W 52	47	260 (5,5)	5 - 10	3040	41

in Klammern: Zeitpunkt in Stunden, zu dem die Plasma-Paracetamol-Konzentration gemessen wurde

Ebenfalls innerhalb der ersten 10 Stunden nach der Giftaufnahme wurden 15 Patienten von PRESCOTT, PARK et al mit Methionin behandelt. Sie erhielten jedoch eine Gesamtdosis von 20 g intravenös. Dabei wurden 5 g als Initialdosis injiziert, danach wurden je über einen Zeitraum von 0 - 4 Stunden, 4 - 12 Stunden und 12 - 20 Stunden je 5 g infundiert. Die Methioninampullen wurden unmittelbar vor Gebrauch in 5 %iger Dextrose gelöst und durch einen bakteriellen Filter injiziert.

Von den so behandelten 15 Patienten verstarb keiner, es wurde auch kein akutes Nierenversagen beobachtet. Bei 12 Patienten stellte man nur minimale Leberschäden fest. Jedoch 3 Patienten entwickelten schwere Leberschäden mit einem durchschnittlichen GOT-Maximum von 8133 IU/l, einem durchschnittlichen GPT-Maximum von 6887 IU/l und einer durchschnittlichen Bilirubinkonzentration von 3,3 g/100 ml.

Die Intervalle zwischen Injektion und Behandlungsbeginn betrugen hier 8,8, 9,5 und 9,7 Stunden. Die Plasma-Paracetamol-Konzentration nach 4 Stunden betrug 357, 252 und 353 g/ml. Die Schwere der Leberschäden war jedoch wesentlich geringer als bei Patienten, die nur eine unterstützende Therapie erhalten hatten (s.Tab. 8).

Tab. 8

4 Std. Plasma Paracetamol - Konzentration ($\mu\text{g/ml}$)	Patienten zahl	$\bar{x}$ der 4 Std - Plasma Paracetamol - Konzentration ($\mu\text{g/ml}$)	$\bar{x}$ Zeit bis Behandlungs - beginn (Std)	% mit schweren Leberschäden	$\bar{x}$ des GOT - Maximum (iu/l)	$\bar{x}$ des GOT - Maximum (iu/l)	$\bar{x}$ der max Bilirubin - konz. (mg/100 ml)	Maximum der Prothrombinzeit
A 150 - 250 250 - 300 > 300	5	219 (± 4)	5,7 ($\pm 0,8$)	0	26 (± 5)	31 (± 9)	1,0 ($\pm 0,1$)	1,4 ($\pm 0,02$)
	3	277 (± 13)	8,7 ($\pm 0,6$)	33	1087 (± 1057)	1096 (± 1052)	1,1 ($\pm 0,2$)	1,4 ($\pm 0,2$)
	7	379 (± 27)	7,7 ($\pm 0,5$)	29	3070 (± 1968)	2539 (± 1606)	2,1 ($\pm 0,7$)	2,0 ($\pm 0,4$)
B	5	314 (± 30)	11,1 ($\pm 0,2$)	0	251 (± 178)	268 (± 182)	1,1 ($\pm 0,2$)	1,4 ($\pm 0,1$)

PRESCOTT: Ergebnisse bei der Behandlung mit Methionin

A innerhalb der ersten 10 Stunden

B in einem Intervall von 10 - 12 Stunden nach der Vergiftung

Die gleichen Autoren verabreichten auch Methionin in einem Zeitintervall von 10 - 12 Stunden nach der Ingestion an 5 Patienten, die eine durchschnittliche Plasma-Paracetamol-Konzentration von 314 g/ml aufwiesen. Von diesen Patienten erlitt keiner einen schweren Leberschaden. Allerdings kann man den Wert der 4 Stunden-Plasma-Paracetamol-Konzentrationen anzweifeln, die nur durch Interpolation bestimmt werden konnten.;

Dagegen scheinen die Werte von CROME, DOBST, VALANS et al, die ebenfalls 5 Patienten nach einem Zeitraum von mehr als 10 Stunden nach der Vergiftung behandelten, wesentlich aussagekräftiger zu sein, da hier auch der Zeitpunkt der Plasmakonzentrationsmessung angegeben ist. Alle 5 Patienten erlitten trotz Methioninzufuhr Leberschäden mit einem durchschnittlichen GOT-WERT von 2240 IU/l (s.Tab. 9).

Tab. 9

Ergebnisse von CROME, DOBST, VALANS et al
bei der Behandlung mit Methionin später
als 10 Stunden nach der Vergiftung

Patienten Geschlecht: Alter	Dosis (g)	Plasma- Paracetamol- spiegel (µg/ml)	Zeit bis zur Methionin- zufuhr (Std.)	GOT- Maximum (iu/l)	Bilirubin Maximum (µmol/l)
W. 17	75	200 (11)	11	220	39
W. 18	42,5	162 (12)	12	4040	87
W. 19	75	440 (12)	12	2000	80
W. 23	75	140 (10)	14	2700	32
+ W. 24	50	300 (11)	11	—	185

+ gestorben

in Klammern: Zeitpunkt nach der Überdosis, zu dem
die Plasma-Paracetamol-Konzentration
gemessen wurde.

Die gute Wirkung von Methionin als Antidot bei der Paracetamol-Vergiftung wird nochmals von CROME, VALE, VALANS et al in einem anderen Artikel hervorgehoben. Es waren 30 Patienten vorgestellt, deren Plasmakonzentrationen über einer Verbindungslinie zwischen den Werten von 200 μ g/ml nach 4 Stunden und 80 μ g/ml nach 12 Stunden lag. In dieser Gruppe traten keine Todesfälle auf. 3 Patienten hatten GOT-Werte von über 1000 IU/l, 6 Patienten zeigten Werte zwischen 30 und 250 IU/l und bei 21 Patienten fand man keine pathologischen Werte. Das durchschnittliche GOT-Maximum lag bei den Patienten, die Methionin innerhalb der ersten 5 Stunden erhielten, bei 39 IU/l, bei denen, die es nach 5 - 10 Stunden erhielten, bei 607 IU/l.

Aus obigen Werten läßt sich erkennen, daß eine Therapie mit Methionin um so wirksamer ist, je früher nach dem Vergiftungszeitpunkt damit begonnen wird. Dies läßt sich auch aus der nachstehenden Tabelle von CROME, VALANS et al ableiten. Bei 7 Patienten wurde nur ein Leberschaden festgestellt, dagegen zeigten von 10 Patienten, die nach 5 - 10 Stunden Methionin erhielten, 5 einen Leberschaden (s.Tab.10)

Tab.10

Vergleiche mit dem Zeitintervall bis zur Methioninbehandlung und der Häufigkeit von Leberschäden

Gruppe	Patienten- zahl	Ø GOT Maximum (μ U/l)	Ø Bilirubin Maximum (mmol/l)
Methionin innerhalb von 0-5 Std.	7	41,4 ($\pm$ 12,6)	15,7 ($\pm$ 1,6)
Methionin innerhalb von 5-10 Std.	10	769,3 ($\pm$ 372)	30,3 ($\pm$ 7,1)

Außerdem warnen CROME, VALE, VALANS et al, DRUG THER BUL und KRENZELOK, BEST und MANOQUERA et al vor einer Methioninanwendung später als 10 Stunden post ingestionem, da sich sonst bei bestehenden Leberschäden eine hepatische Enzephalopathie entwickeln kann.

Die abnehmende Wirksamkeit des Methionin mit zunehmender Zeit nach dem Vergiftungszeitpunkt wird von MC LEAN, CHENERY et al damit erklärt, daß Methionin wahrscheinlich nur so lange wirksam sein kann, wie der entstehende Leberschaden nicht ein Ausmaß angenommen hat, das die Glutathionsynthese nicht mehr ermöglicht.

Da auch Methionin in hohen Dosen lt. CROME, VALANS et al Schwindel und Erbrechen auslösen soll, empfehlen diese Autoren die gleichzeitige Gabe eines Antiemetikums.

Insgesamt scheint Methionin ein risikoloses und besser anwendbares Antidot bei der Paracetamol-Vergiftung zu sein, als Cysteamin, zumal es auch oral angewendet werden kann. Bezüglich der Dosierung scheint die Anwendungsweise von CROME, VALANS et al empfehlenswert zu sein. Sie beträgt 2,5 g Methionin alle 4 Stunden, bis eine Gesamtdosis von 10 g erreicht ist. PRESCOTT, PARK et al, die die doppelte Gesamtdosis, also 20 g applizierten, erzielten damit keine besseren Therapieerfolge, was aus den entsprechenden Tabellen ersichtlich ist.

Für eine Therapie der Paracetamol-Vergiftung mit einem Antidot bei Kindern bestehen lt. CROME, VALE et al kaum Erfahrungen. Trotzdem befürworten diese Autoren die Anwendung von Methionin innerhalb der ersten 10 Stunden nach der Vergiftung. Als Dosis für ein dreijähriges Kind mit unbekanntem Plasma-Paracetamol-Spiegel wird 1,0 g Methionin alle 4 Stunden, viermal hintereinander empfohlen.

N - A c e t y l c y s t e i n

Zuletzt hat sich ein anderes, leicht zu handhabendes Antidot bei der Therapie der Paracetamol-Vergiftung immer mehr in den Vordergrund geschoben und bestimmt derzeit des therapeutische Procedere. N-Acetylcystein ist sowohl peroral als auch parenteral bei der Paracetamol-Vergiftung wirksam, wobei die perorale Applikation hauptsächlich von RUMACK (1978), die parenterale von PRESCOTT (1979) befürwortet wird.

Orale Therapie

RUMACK und PETERSON führten zur Giftentfernung eine Magenspülung ohne Aktivkohle durch, um eine anschließende Adsorption des Acetylcystein zu vermeiden.

Dann wurde eine 20 %ige Acetylcysteinlösung verabreicht und in Cola oder Grape-fruit-saft 1:3 aufgelöst. Mußte die Lösung über eine Magensonde appliziert werden, wurde das Acetylcystein bis zu 5 % verdünnt.

Dosierung

- a) Startdosis: 140 mg/kg
- b) weitere Dosierung: 70 mg/kg alle 4. Std. 17 mal nacheinander (insgesamt über 72 Std.)
- $$= 140 + 70 \text{ mal } 17$$
- $$140 + 1190 = 1330 \text{ mg/kg}$$
- bei einem Patienten von 70 kg
- $$1330 \text{ mal } 70 = 93100 \text{ mg}$$
- $$93,1 \text{ g}$$
- c) bei Erbrechen einer Dosis innerhalb 1 Std. nach Verabreichung wurde die Gabe wiederholt.
- d) Kontrollparameter waren:
- SGOT, SGPT, AP, ges Bilirubin, B2, Kreatinin, Elektrolyte, Bicarbonat, HK, Hb, Gerinnungsfaktoren

Drei Gruppen, insgesamt 112 Patienten, wurden von den Autoren mit Acetylcystein behandelt, die eine Gruppe innerhalb von 10 Stunden nach der Vergiftung, die andere zwischen 10 und 24 Stunden, eine weitere mehr als 24 Stunden nach der Vergiftung.

Hierbei stellte sich heraus, daß in der Gruppe, in der Acetylcysteintherapie innerhalb 10 Stunden einsetzte, sich eine maximale SGOT-Erhöhung von 210 IU/l zeigte, obwohl 17 Patienten lt. Nomogramm ausgesprochen toxische Blutspiegel zeigten. Es waren auch keine Todesfälle zu verzeichnen. Obwohl letzteres auch für die beiden anderen Gruppen zutraf, waren jedoch bei ihnen SGOT-Maximen von 2207 und 2632 IU/l zu verzeichnen.

Tab. 11

Therapie mit oralen Acetylcystein

Zeit	Anzahl	Verstorbene	% Toxizität	Max. SGOT Spieg.
innerh. 10 Std.	49	0	17	210
zw. 10 u. 24 Std.	51	0	45	2207
n.mehr als 24 Std.	12	0	67	2632

Bezüglich der Toxizität ist leider zu erwähnen, daß hier bei keinem der Patienten die exakte Höhe des Plasma-Paracetamolspiegels ersichtlich ist.

Intravenöse Therapie mit N-Acetylcystein

Als Therapie der Wahl wird die intravenöse Acetylcysteintherapie von PRESCOTT (1979) bezeichnet. Der toxische Paracetamol-Bereich wird hier ebenfalls als Serumspiegel 300 mg/l nach 4 Stunden und 45 mg/l nach 15 Stunden bezeichnet.

Außer der Acetylcysteintherapie wurde bei Patienten, die in den ersten 4 Stunden in Behandlung kamen und bei komatösen eine Magenspülung durchgeführt.

Drohendes oder eingetretenes Leberversagen wurde konventionell behandelt. Patienten, die Kombinationspräparate oder zusätzlich andere Medikamente einnahmen, wurden entsprechend therapiert.

Initialdosis: 150 mg/kg in 200 ml

5 %iger Glucose in 15 min i.v.

dann: 50 mg/kg in 500 ml

5 %iger Glucose über 4 Std. i.v.

anschließend: 100 mg/kg in 1000 ml

5 %iger Glucose über 16 Std. i.v.

= 300 mg /kg in 20 Std. bei Pat. mit 70 kg:

300 mg : 70 kg = 21000 mg = 21 g

In der vorliegenden Studie wurden ebenfalls 3 Gruppen unterschieden, von denen die erste Acetylcystein innerhalb der ersten 10 Stunden, die zweite zwischen 10 und 24 Stunden und die dritte lediglich eine symptomatische Therapie erhielt.

In der ersten Gruppe von 62 Patienten fand sich nur ein Patient, der einen schweren Leberschaden erlitt, und das Maximum der GPT-Erhöhung lag bei 113 IU/l. Hingegen fand man bei der 35-köpfigen Gruppe, bei der Acetylcystein nach 10 - 24 Stunden eingesetzt wurde, GPT-Werte von 3814 IU/l und 20 Patienten erlitten eine schwere Leberschädigung.

Bei den 57 Patienten mit lediglich symptomatischer Therapie fand sich ein GPT-Maximum von über 2022 IU/l und 33 erlitten eine schwere Leberschädigung.

Zudem konnten PRESCOTT und Mitarbeiter anhand exakter Einzelüberprüfungen feststellen, daß das Wirkungsmaximum der Acetylcysteintherapie in einem Zeitraum von weniger als 8 Stunden bei der Paracetamoltherapie liegt. Hier wurden bei 19 Patienten mit toxischen Plasmaspiegeln ein GPT-Maximum von 30 IU/l gemessen, wobei kein schwerer Leberschaden festzustellen war. Allerdings zeigten 14 Patienten, die zwischen 8 und 10 Stunden therapiert wurden, auch lediglich ein GPT-Maximum von 396 IU/l, wobei bei einem schwere Leberschädigung nachzuweisen war. Deshalb erscheint der Einsatz von Acetylcystein auch in diesem Zeitraum gerechtfertigt.

Tab.12

Intravenöse Acetylcysteintherapie

	Pat.-Zahl	GPT - Max	Pat.-Zahl mit schwerem Leberschaden
NAC innerh. 10 Std.	62	113	1
NAC zw. 10 u.24 Std.	38	3814	20
symptoma. Therapie	57	< 2022	33

Tab.13 Zeitfaktor bei der intravenösen
Acetylcysteintherapie

-Zeitintervall (Std.) bis zur NAC- Behandlung	Pat.-Zahl	GPT-Max	Pat.-Zahl mit schwerem Leberschaden
8	19	30	0
8 - 10	14	396	1.
10,1-12	7	2723	3
12,1-15	9	4107	5
15,1-24	11	6981	9

Abgesehen von einer signifikanten Verminderung der Lebertoxizität des Paracetamol, konnte auch kein Nierenversagen bei Einsatz von Acetylcystein festgestellt werden. Auch von LYONS und STUDIFORD et al (1977) werden ähnliche Dosierungen wie von PRESCOTT et al empfohlen.

Toxizität von Acetylcystein

Wie schon die Tierversuche bestätigten(PIPERNO), zeigte das Acetylcystein keine Nebenwirkungen, wie etwa Cysteamin und Methionin. PRESCOTT (1979) konnte keinerlei toxische Nebenwirkungen feststellen und betonte dies nachdrücklich.

Orale oder intravenöse Therapie

Beim Vergleich der beiden Therapiemethoden - Acetylcystein oral oder Acetylcystein intravenös - ergibt sich von den therapeutischen Erfolgen her kein wesentlicher Unterschied. Jedoch ist für die perorale Therapie erforderliche Gesamtdosis von 1330 mg/kg Körpergewicht im Vergleich zu 300 mg/kg Körpergewicht bei der intravenösen Therapie mehr als viermal so hoch. Abgesehen hiervon erscheint die intravenöse Zufuhr auch wesentlich zuverlässiger, da die Therapie nicht durch Erbrechen oder mangelnde Kooperationsbereitschaft von seiten des Patienten beeinflußt werden kann.

In Anbetracht der fehlenden Nebenwirkungen, der guten Verträglichkeit und der guten Therapieerfolge muß man das Acetylcystein wohl derzeit als das Antidot der Wahl bei der Paracetamol-Vergiftung bezeichnen. Seine Wirksamkeit ist lt. PRESCOTT der des Methionin deutlich überlegen, wobei letzteres auch noch Nebenwirkungen wie Schwindel und Erbrechen auslöste.

Cysteamin, das früher als wirksames Antidot bezeichnet wurde, war zum einen nicht als Fertigpräparat erhältlich, zum anderen wurden auch häufig nicht unbedenkliche Nebenwirkungen beobachtet.

N-Acetylcystein liegt in Ampullen und in peroral applizierbarer Form vor (z.B. Fluimucil-Granulat und Ampullen, Mucolyticum Lappe Ampullen) und ist deshalb auch problemlos therapeutisch einsetzbar, zumal der Wirkstoff als Mucolyticum in nahezu allen Kliniken zur Standardausrüstung gehört. Mucolyticum Lappe ist nicht sicher pyrogenfrei und sollte daher nur zur oralen Therapie verwendet werden. In Anbetracht der fehlenden Nebenwirkungen kann, obwohl der beste therapeutische Erfolg innerhalb der ersten 8 Stunden liegt, die Therapie bis zu einem Zeitpunkt von 15 Stunden nach der Intoxikation befürwortet werden, da ein Nutzeffekt noch nicht sicher auszuschließen ist und toxische Nebenwirkungen nicht zu befürchten sind.

ZUSAMMENFASSUNG

Paracetamol wirkt antipyretisch und analgetisch. Es ist in vielen frei verkäuflichen Schmerzmitteln enthalten. Vergiftungserscheinungen verursachen Leberzellnekrosen, wobei der Vergiftungsablauf durch das zunehmende Leberversagen gekennzeichnet ist.

Der Paracetamolnachweis erfolgt im Serum oder Blut, entweder spectrophotometrisch mit dem Paracetamol-Schnelltest oder des Emit-tox_{TM}-Tests.

Bei einer Plasma-Paracetamol-Konzentration von mehr als 300 $\mu\text{g/ml}$ nach 4 Stunden und von mehr als 50 $\mu\text{g/ml}$ nach 12 Stunden, ist immer mit einem Leberschaden zu rechnen.

Therapeutisch hat sich das N-Acetylcystein im Vergleich zu Methionin und Cystein wegen des Fehlens praktisch jeglicher Nebenwirkungen, peroral oder intravenös verabreicht, durchgesetzt.

Hierbei liegt das Optimum des Therapiezeitpunktes innerhalb der ersten 8 Stunden nach der Vergiftung.

L i t e r a t u r e

AMBRE J, M ALEXANDER

Liver toxicity after acetaminophen ingestion.

Inadequacy of the dose estimate as an index of risk.

JAMA 238 (1977), 500-501

BEN SON RE, T BOLEYN

Paracetamol Overdose: a plan of management

ANESTH INTENS. CARE 2 (1974), 334-339

BROUWERS JR, P VERMEIJ

Cysteamine injection for paracetamol poisoning (letter)

LANC. 2 (1976), 965

COWARD RA

Paracetamol-induced acute pancreatitis (letter)

BR MED J 1 (1977), 1086

CROME P, JA VALE, GN VALANS, B WIDDOP

Letter: Toxicity of paracetamol in children

BR MED J 2, (1976), 475

CROME P, JA VALE, GN VALANS, B WIDDOP, R GOULDING

Oral methionine in the treatment of severe paracetamol
(acetaminophen) overdose

LANC. 2, (1976), 829-830

CROME P, JA VALE, GN VALANS, B WIDDOP, R GOULDING

Methionine in treatment of acetaminophen poisoning (letter)

N ENGL. J MED 296 (1977), 824

CROME P, GN VALANS, JA VALE, B WIDDOP, R GOULDING

The use of methionine for acute paracetamol poisoning

J INT MED RES 4 (1976), 105-111

DAVIS M, CR SIMMONS, NG HARRISON, R WILLIAMS
Paracetamol overdose in man: relationship between
pattern of urinary metabolites and severity of
liver damage
Q J MED 45 (1976), 181-191

DOUGLAS AP, AN HAMLYN, Q JAMES
Controlled trial of cysteamine in treatment of acute
paracetamol (acetaminophen) poisoning
LANC. 1 (1976), 111-115

EDITORIAL
Paracetamol overdose
DRUG THER BULL 14 (1976), 5-7

EDITORIAL
Paracetamol hepatotoxicity
LANC. 2 (1975), 1189-1191

EDITORIAL
Paracetamol and the liver
NZ MED J 83 (1976), 161

EMBY DJ, BN FRASER
Hepatotoxicity of paracetamol enhanced by ingestion
of alcohol
report of two cases
S AFR MED J 51 (1977), 208-209

FERGUSON DR, SK SNYDER, AJ CAMERON
Hepatotoxicity in acetaminophen poisoning
MAYO CLIN PROC 52 (1977), 246-248

FORESTER D
Acetaminophen hepatotoxicity (letter)
MAYO CLIN PROC 52 (1977), 403

KRENZELOK EP, L BEST, AS MANOQUERA

Acetaminophen toxicity

AM J HOSP PHARM 34 (1977), 391-394

LESNA M, AJ WATSON, AP DOUGLAS, AN HAMLYN, OP JAMES

Evaluation of paracetamol-induced damage in liver
biopsies, acute changes and follow-up findings

VIRCH. ARCH (Pathol Anat) 370 (1976), 333-334

LYONS L, JS STUDIFORD, AM SOMMARIPA,

Treatment of acetaminophen overdose with
n-acetylcysteine (letter)

N ENGL J MED 296 (1977), 174-175

MARGETTS G

Paracetamol and paracetamol

J IN T MED RES 4 (1976), SUPPLEMENT (4), 55-70

MC JUNKIN B, KW BARWICK, WC LITTLE, JB WINFIELD,

Total massive hepatic necrosis following acetaminophen
overdose

JAMA 236 (1976), 1874-1875

MC LEAN AE

Treatment of paracetamol overdose

LANC. (1976), 362

MC LEAN AE, R CHENERY, C FISHER, L NUTTAL,

Dietary factors in renal and hepatic toxicity of paracetamol

J INT MED RES 4 (1976), 79-82

PENN RG

A theoretical approach to the management of paracetamol
overdose

J INT MED RES 4 (1976), 98-104

GAZZARD BG, M DAVIS, J SPOONER, R WILLIAMS

Why do people use paracetamol für suicide?

BR MED J 1 (1976), 212-213

GAZZARD BG, B WIDDOP, M DAVIS, RD HUGHES, R GOULDING,
R WILLIAMS

Early prediction of the outcome of a paracetamol overdose
based on an analysis of 163 patients

POSTGRAD MED J 53 (1977), 243-247

GILMORE IT, E TROURVAS

Paracetamol-induced acute pancreatitis

BR MED J 1 (1977), 753-754

HOWIE D, PI ADRIAENSSENS, LF PRESCOTT

Paracetamol metabolism following overdose,

application of high performance liquid chromatography

J PHARM PHARMACOL 29 (1977), 135-137

HUGHES RD, P TREWBY, R WILLIAMS

Letter: Cysteamine for paracetamol poisoning

LANC. 1 (1976), 536

JAMES Q, M LESNA, SH ROBERTS, L PULMAN, AP DOUGLAS,

PA SMITH, AJ WATSON

Liver damage after paracetamol overdose.

Comparison of liverfunction tests, fasting serum bile acids,
and liver histology

LANC. 2 (1975), 579-581

KEN DAL SE, G LLOYD-JONES, CF SMITH

The development of a blood paracetamol estimation kit

J INT MED RES 4 (1976), 85-88

KNELL JA

Letter: Risk of hepatic coma in paracetamol poisoning

LANC. 2 (1975), 1039

PETERSON RG, BH RUMACK,
Treatment acute acetaminophen poisoning with acetylcysteine
JAMA 237 (1977) 2406-2407

PIPERNO E, DA BESSENBRUEGGE,
Reversal of experimental paracetamol toxicosis
with n-acetylcysteine
LANC. (1976), 738-739

PORTMANN B, IC TALBOT, DW DAY, AR DAVIDSON,
IM MURRAY-LYON, R WILLIAMS,
Histopathological changes in the liver following a
paracetamol overdose: correlation with clinical and
biochemical parameters
J PATHOL 117 (1975), 169-181

PRESSCOTT LF, RN ILLINGWORTH, JAH CHRITCHLEY,
M STEWART, RD ADAM, AT PROUDFOOT,
Intravenous n-acetylcysteine: the treatment of choice of
paracetamol-poisoning
BR MED J (1979), 1097-1100

PRESCOTT LF, N WRIGHT,
Letter: B.A.L. in paracetamol poisoning
LANC. 2 (1974) 833-834

PRESCOTT LF, GR SUTHERLAND, J PARK, IJ SMITH, AT PROUDFOOT,
Cysteamine, methionine and penicilamine in the treatment
of paracetamol poisoning
LANC. 2 (1976), 109-113

RUMACK BH, H MATTHEW,
Acetaminophen poisoning and toxicity
PEDIATRICS 55 (1975) 871-876

RUMACK BH, RG PETERSON,
Acetaminophen overdose: incidence diagnosis
and management in 416 patients
PEDIATRICS 62 (1978), Anhang 898-903

SPOONER JB, JG HERVEY,
The history and usage of paracetamol
J INT MED RES 4 (1976), SUPPLEMENT (4), 1-6

SYVA, A SYNTEX COMPANY,
Acetaminophen assay (1982), 8-29

SZABO S, JA CAMERON,
Acetaminophen (paracetamol) poisoning: gastrointestinal
side effects of cysteamine and their possible cause
and treatment (letter)
MAYO CLIN PROC 52 (1977), 402

VALE J,
paracetamol poisoning
NURS TIMES 73 (1977) 1163-1164

WIDDOP B,
The paracetamol test-kit in practice
J INT MED RES 4 (1976) SUPPLEMENT (4), 89-92

WIDDOP B, GOULDING,
Letter:: paracetamol test-kit
LANC. 2 (1976), 583-584

WILKINSON SP, H MOODLE, VA ARROYO, R WILLIAMS,
Frequency of renal impairment in paracetamol overdose
compared with other causes of acute liver damage
J CLIN PATHOL 30 (1977), 141-143

WRIGHT N,
Acute paracetamol poisoning
NURS MIRROR 141 (1975) 59-60

L e b e n s l a u f

Am 7. Januar 1949 wurde ich als Sohn des Ehepaares Friedrich und Dorothea Wußmann in Kelheim/Krs.Kelheim geboren. Nach Besuch von Volksschule und Gymnasium in Kelheim legte ich 1970 das Abitur ab. Nach anfänglichem Studium der Tiermedizin an der LMU München von 1970 - 1974, begann ich das Studium der Humanmedizin 1974 an der Universität Regensburg, setzte es von 1975 - 1980 an der TU München fort und beendete es dort mit dem 3. Teil des Staatsexamens im Frühjahr 1980. Anschließend arbeitete ich 2 Jahre auf der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Zwiesel, danach 1 Jahr auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Kelheim. Seit dem 1.10.1983 bin ich als praktischer Arzt in Kelheim tätig.

1979 heiratete ich meine Frau Barbara, geb. Huber, unsere Tochter Judith wurde am 6.2.1981, unser Sohn Christoph am 13.9.1983 geboren..

